

Université de Montréal

**Compression du gradient fonctionnel sensorimoteur à transmodal chez les porteurs d'une  
délétion du 16p11.2 et du 22q11.2**

*Par*

Andréanne Proulx

Département de psychologie  
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maître ès Sciences (M.Sc.)  
en psychologie

Août 2022

© Andréanne Proulx, 2022

Université de Montréal

Département de psychologie/Faculté des arts et des sciences

---

*Ce mémoire intitulé*

**Compression du gradient fonctionnel sensorimoteur à transmodal chez les porteurs d'une  
délétion du 16p11.2 et du 22q11.2**

*Présenté par*

**Andréanne Proulx**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Sarah Lippé**

Présidence-rapporteur

**Sébastien Jacquemont**

Directeur de recherche

**Pierre-Louis Bellec**

Codirecteur

**Guillaume Dumas**

Membre du jury

## Résumé

Les variants du nombre de copies (CNV) offre un cadre riche pour étudier les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent la vulnérabilité aux troubles neuropsychiatriques. Notamment, les délétions du 16p11.2 et 22q11.2 sont parmi les facteurs génétiques les plus fréquents associés au trouble du spectre de l'autisme (TSA) et à la schizophrénie (SCZ). À l'heure actuelle, les perturbations fonctionnelles cérébrales qui sous-tendent cette vulnérabilité cognitive restent mécomprises. Récemment, l'analyse par gradient du connectome humain a révélé une réorganisation le long de l'axe dominant sensorimoteur à transmodal dans le TSA et la SCZ. Dans cette étude, nous avons cherché à étendre cette approche analytique aux porteurs d'une délétion du 16p11.2 et du 22q11.2 conférant un risque élevé pour de mêmes conditions. À cette fin, nous avons utilisé les données d'imagerie par résonance magnétique au repos combinant les données de deux cohortes génétiques, pour un total de 180 sujets incluant 61 porteurs. Par le biais d'un paradigme cas-contrôle, nous rapportons la première évidence d'une compression du gradient fonctionnel sensorimoteur à transmodal chez les porteurs de telles délétions. En dernier lieu, nous présentons une étude exploratoire d'association endophénotype-phénomène dans la population générale du UK Biobank. Nous démontrons que la ressemblance aux profils de compression corticale des délétions est reliée à plusieurs traits humains complexes, en concordance avec les dimensions cliniques impactées par ces mêmes CNV.

**Mots-clés :** Variants du nombre de copies, CNV, neuropsychiatrique, neurodéveloppement, maladie génétique, hiérarchie corticale, gradient, connectivité fonctionnelle, sensorimoteur à transmodal, unimodal, transmodal

## Abstract

Copy number variants (CNVs) present a unique opportunity to study the neural mechanisms underlying vulnerability to neuropsychiatric disorders. Notably, deletions of the 16p11.2 and 22q11.2 region are among the most common genetic variations associated with autism spectrum disorder (ASD) and schizophrenia (SCZ). However, brain functional disruptions underlying this cognitive vulnerability remains unclear. Recent gradient analysis framework developed to study parsimonious connectome dimensions at the system-level have reported disruptions along the overarching sensorimotor-to-transmodal gradient in ASD and SCZ. In this study, we sought to extend this gradient approach to carriers of a deletion at the 16p11.2 and 22q11.2 region. To achieve this, we pooled resting-state functional magnetic resonance imaging data from a total of 180 subjects, including 61 carriers, distributed among two genetic cohorts. By the means of a case-control study design, we provide the first evidence of a compressed cortical functional gradient in CNV carriers compared to healthy controls. Finally, we provide an exploratory endophenotype-phenome association study in the general UK Biobank population. We demonstrate that resemblance to 16p11.2 and 22q11.2 deletion profiles of cortical compression is related to several complex human traits, in concordance with clinical dimensions known to be impacted by the same CNV.

**Keywords:** Copy number variants, CNV, neuropsychiatric disorders, neurodevelopment, genetic-disorders, cortical hierarchy, functional connectivity; gradient, somatomotor-to-transmodal; unimodal, transmodal, sensation-to-cognition

## Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>5</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>6</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>9</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>11</b>
<b>Liste des sigles et abréviations</b> .....	<b>13</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>16</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>17</b>
Variants du nombre de copies .....	18
Facteur de risque pour la cognition humaine. ....	19
Modèles génétiques : les délétions du 16p11.2 et du 22q11.2. ....	20
Le cerveau comme un réseau fonctionnel .....	22
Perspective : approche par la génétique .....	24
L'effet des délétions du 22q11.2 et du 16p11.2 sur la connectivité fonctionnelle.....	27
Des dimensions fonctionnelles générales neuropsychiatriques. ....	28
Gradient de connectivité sensorimoteur à transmodal du cortex. ....	29
Objectifs .....	31
<b>Article du mémoire</b> .....	<b>33</b>
<b>Compression of the principal sensorimotor-to-transmodal organization in carriers of 16p11.2 and 22q11.2 deletion</b> .....	<b>33</b>
Abstract .....	35
Methods.....	38
Results .....	45
Discussion .....	53
<b>Discussion générale</b> .....	<b>65</b>
Étude exploratoire : Associations des endophénotypes génétiques avec plusieurs traits complexes humains .....	68
<b>Conclusion</b> .....	<b>73</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>75</b>

## Liste des tableaux

<b>Table 1. Description of demographics and imaging metrics of participants. ....</b>	<b>40</b>
---------------------------------------------------------------------------------------	-----------

## Liste des figures

<b>Figure 2. Pipeline overview</b> .....	44
<b>Figure 3. Describing the first functional gradient in carriers of neuropsychiatric deletions and controls</b> .....	46
<b>Figure 4. Network-based investigation of the principal gradient</b> .....	47
<b>Figure 5. Regional statistical comparison of the principal functional gradient</b> .....	49
<b>Figure 6. Principal gradient derived phenotypes and associations with 227 phenotypes in the general UK Biobank database</b> .....	51
<b>Figure 7. CNV profiles of associations and phenotypic convergence</b> .....	52

## Liste des sigles et abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ASD : *Autism spectrum disorder*

BOLD : *Blood-oxygen-level-dependent*

CNV : Variant du nombre de copie, *Copy number variant*

DAN : Réseau dorsal-attentionnel, *Dorsal attention network*

DME : *Diffusion map embedding*

DMN : Réseau du mode par défaut, *Default mode network*

DSM-V : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5<sup>e</sup> édition

mentaux, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*

FPN : Réseau fronto-pariétal, *Frontoparietal network*

Kb : Kilobase

LIB : Réseau limbic, *Limbic network*

Mb : Megabase

ND : *Neuropsychiatric disorders*

PheWAS : *Phenome-wide association study*

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

fMRI : *Functional magnetic resonance imaging*

SAL : Réseau salience attentionnel, *Saliency network*

SCZ : Schizophrénie, *Schizophrenia*

SMN : Réseau somatomoteur, *Somatomotor network*

SVIP : Simons Variation in Individuals Project



TN : Troubles neuropsychiatriques

TSA : Trouble du spectre de l'autisme

UCLA : University of California, Los Angeles

VIS : Réseau visuel, *Visual network*

22q11.2DEL : Délétions du locus 22q11.2, *Deletions at 16p11.2 locus*

16p11.2DEL : Délétions du locus 16p11.2, *Deletions at 22q11.2 locus*

*À toutes les disciplines qui ne sont pas celles des sciences,*

*Aux enfants et familles,*

## Remerciements

Je tiens à remercier mes superviseur.es, et mentors, Sébastien, Clara, Pierre et Kuldeep qui par leur soutien auront rendu possible la réalisation de ce projet, et pour m'avoir contagié quelques moments de clarté en forme d'arc-en-ciel à travers les intermittences infinies de pluie et de beau temps. Votre dévouement pour les idées et votre assiduité dans l'élaboration de celles-ci aura été tout comme un choc épigénétique irréversible. Merci spécial à Pierre et Sébastien pour les occasions en or, je garderai précieusement le souvenir de mes premières conférences à l'international.

Les remerciements vont à tous ceux qui ont épaulé mon regard sur le monde au cours des deux dernières années,

Aux personnes invisibles, derrière le nom de famille, qui par le fil d'une vie parallèle, auront établi les bases du présent travail,

Merci à Marie-Ève, très chère amie, qui aura porté tous les bras, tous les rôles. À nous deux, nous avons su mieux couvrir le spectre, distribuer le poids des inconnus,

Merci à mes parents, car il n'y a de vie comme mienne qui soit sans que l'on ne donne sans compter.

I would like to extend my acknowledgement to every student that has somehow helped me along the way,

And to the Canadian Institutes of health research (CIHR) and J.A. DeSève Foundation which have supported me financially.

## Introduction

L'un des principaux objectifs de la neuroimagerie est la compréhension des mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent les troubles neuropsychiatriques. Ces derniers représentent collectivement un poids substantiel pour les patients, le système de la santé et la société (Vigo, Thornicroft, & Atun, 2016). Ceux-ci se caractérisent par des profils cognitifs et comportementaux complexes, qui entraînent des altérations fonctionnelles significatives dans les sphères académiques, professionnelles et personnelles (Esch et al., 2014; Millan et al., 2012; Poremski, Distasio, Hwang, & Latimer, 2015). Dans les dernières décennies, les progrès en génétique ont complètement transformé notre compréhension des troubles neuropsychiatriques, accentuant le rôle des facteurs génétiques comme les variants du nombre de copies (CNV) communs et rares, dans le façonnement de la maladie (Bray & O'Donovan, 2019). Notamment, les délétions rares récurrentes du 16p11.2 et du 22q11.2 ont été identifiées comme facteur de risques importants pour une gamme de troubles neuropsychiatriques dont le trouble du spectre de l'autisme (TSA), la schizophrénie (SCZ) et la déficience intellectuelle.

Par le biais d'une approche priorisant le regroupement de patients selon des critères génétiques, ce mémoire tente d'élucider les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent les profils de risque neuropsychiatrique associé à ces deux CNV. Nous nous intéressons en particulier à la réorganisation macroscopique des réseaux fonctionnels du cerveau au repos, laquelle est admise comme soutenant le fonctionnement cognitif pathologique. Nous adoptons l'analyse par gradient appliquée au connectome humain, qui recourt à une technique de réduction de la dimensionnalité. Ce cadre analytique proposé récemment offre des métriques simplifiées pour décrire les changements connectomiques relativement à des principes fondamentaux de

l'organisation du cortex. L'étude de ce mémoire s'intéressera au gradient principal de connectivité fonctionnelle sensorimoteur à transmodal, lequel a été décrit comme étant perturbé dans les conditions idiopathiques du TSA et de la SCZ.

### **Variants du nombre de copies**

Les variants du nombre de copies (CNV) sont un type de mutation génétique se définissant par une variation de la structure chromosomique de l'ADN par rapport à un génome de référence. Ils se présentent selon deux formes, soit les délétions (perte de matériel génétique) et les duplications (gain de matériel génétique), et leur taille peut varier de l'échelle des kilobases (>1 kb) à celles des mégabases (Mb), ce qui représente plus de 1000 paires de bases d'ADN. Bien que de telles variations génétiques servent à l'élaboration de la diversité génétique humaine, elles jouent également un rôle important dans l'apparition de maladies complexes pouvant impliquer plusieurs systèmes et organes du corps humain (Redon et al., 2006; Sebat et al., 2004; Zhang, Gu, Hurles, & Lupski, 2009). Selon les critères établis par l'American College of Medical Genetics (2011), les CNV peuvent être catégorisés en trois classes : pathogènes, incertains (c.-à-d., dont l'effet n'est pas connu) et bénins. Dans la majorité des cas, les CNV communs (>1 % de la population) et hérités sont bénins et n'entraînent pas d'effet sur la santé. En contrepartie, d'autres CNV, essentiellement larges, rares (<1 % de la population) et *de novo* c.-à-d. non hérités, sont pathogènes (Kearney et al., 2011). Ces derniers détiennent des associations cliniques avec diverses pathologies pouvant affecter notamment les systèmes nerveux, immunitaire, gastrointestinal, endocrinien, cardiaque et musculosquelettique. Par exemple, ils peuvent entraîner des problématiques neurodéveloppementale et neurologique, en plus d'anomalies congénitales cardiaques et anthropomorphiques (Crawford et al., 2019; Mace et al., 2017; Niarchou et al., 2019; Owen et al., 2018). Typiquement, les CNV classifiés pathogènes

suppriment ou réitèrent de nombreux gènes, jouant un rôle dans l'expression et la synthèse des protéines et dans la régulation de la fonction moléculaire. Ceci accroît alors le risque de conséquences sur plusieurs programmes développementaux, et par prolongement, sur le fonctionnement de l'organisme (Malhotra & Sebat, 2012; Sullivan & Geschwind, 2019).

**Facteur de risque pour la cognition humaine.** L'avènement des technologies telles que les microréseaux d'ADN, combiné à la disponibilité de larges cohortes de patients, nous ont permis d'accumuler des évidences en faveur de l'effet délétère de cette classe de variants sur le fonctionnement cognitif humain. Plusieurs CNV rares larges, principalement >500 kb, ont pu être associés à une gamme de troubles neuropsychiatriques et neurodéveloppementaux, incluant la SCZ, le TSA et la déficience intellectuelle (Alexander-Bloch et al., 2022; Auwerx et al., 2022; Geschwind & Flint, 2015; Kirov, 2015; Sanders et al., 2019; Sullivan & Geschwind, 2019; Willsey, Willsey, Wang, & State, 2022). Sommairement, les études d'associations pangénomiques, établissant le lien entre variation génétique et trait phénotypique (c.-à-d. caractère observable de l'organisme, soit ici le diagnostic clinique), ont permis de relever 16 CNV associés au TSA, 14 CNV associés à la SCZ et plus de 70 associés à la déficience intellectuelle (Marshall et al., 2017; Rees & Kirov, 2021; Sanders et al., 2015; Satterstrom et al., 2020) Certains CNV rares ont aussi été associés au trouble de bipolarité, trouble dépressif majeur et au trouble de déficit de l'attention avec/sans hyperactivité (TDAH), quoique de telles associations soient moins fréquentes, possiblement en raison d'atteintes cognitives moins sévères (Rees & Kirov, 2021). Par le biais de l'implémentation routinière de tests génétiques dans les cliniques pédiatriques, des CNV *de novo* et hérités ont été identifiés entre 10 à 15 % des cas de troubles neurodéveloppementaux (contrairement à une prévalence de 0,5 à 3 % dans la population) (Birnbaum, Mahjani, Loos, & Sharp, 2022; D. T. Miller et al., 2010). D'autres

travaux, employant des modèles statistiques, ont établi que n'importe quelle délétion ou duplication au-delà de 1 Mb affectant le dosage de gènes codants, augmentaient le risque de développer le TSA et impactaient négativement le fonctionnement cognitif (Douard et al., 2021; Huguet et al., 2018). Par ailleurs, des atteintes cognitives seraient présentes chez les porteurs même lorsqu'ils ne satisfont pas les critères diagnostiques élaborés par le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5<sup>e</sup> édition (DSM-V)* (Stefansson et al., 2014). Dans les faits, les manifestations cliniques chez les porteurs d'un même CNV pathogènes peuvent admettre une variabilité substantielle dans la présentation et la sévérité clinique. Tout de même, les déficits cognitifs présentent certaines récurrences. Notamment ils se manifestent lors du développement, et impliquent le plus souvent des déficits intellectuels et du fonctionnement social (Guyatt et al., 2018; Kendall et al., 2019). D'ailleurs, une perspective de plus en plus dominante est que les déficits auraient trait à de grands regroupements dimensionnels, soit *cognitif* (intelligence), *psychotique* (perception et pensée désorganisée), *social* (traitement de situations sociales), et *neurotisme* (valence négative) (Jacquemont et al., 2022; Sanders et al., 2019). À la lumière d'un tel recoupement, il a été proposé qu'il pourrait être plus juste d'accentuer le rôle des CNV neuropsychiatriques comme compromettant les processus sous-jacents (i.e., propre au neurodéveloppement), plutôt qu'agissant sur des traits ou diagnostics cliniques spécifiques (Jacquemont et al., 2022; Morrow, 2010; Sullivan & Geschwind, 2019). En somme, les CNV neuropsychiatriques offrent un profil clinique manifestement complexe, qui est décrit par des effets délétères substantiels sur plusieurs aspects du fonctionnement cognitif.

**Modèles génétiques : les délétions du 16p11.2 et du 22q11.2.** La majorité des CNV pathogéniques sont trop rares dans la population pour faire l'objet d'études d'association. En effet, la plupart du temps, les tailles d'échantillon sont limitées, ne permettant pas d'obtenir une

puissance statistique suffisante. En revanche, certains CNV récurrents comme les délétions du 16p11.2 et du 22q11.2 (16p11.2DEL, 22q11.2DEL) qui surviennent à des points de cassures sur le 16<sup>e</sup> et 22<sup>e</sup> chromosome peuvent être étudiées individuellement en raison d'une plus grande prévalence au sein de la population (p. ex. 1 sur 4000 dans le cas du 22q11.2DEL) (Botto et al., 2003; Oskarsdottir, Vujic, & Fasth, 2004; Willsey et al., 2022). Affectant le dosage de 29 et 60 gènes respectivement, ces variants figurent parmi les facteurs de risque génétiques connus entraînant de graves conséquences neurodéveloppementales et neuropsychiatriques. Ceci se reflète par de grandes tailles d'effets cliniques observées (Crawford et al., 2019; Jonas, Montojo, & Bearden, 2014; Rees & Kirov, 2021; Willsey et al., 2022). Tout particulièrement, 22q11.2DEL est le plus grand facteur de risque connu pour la schizophrénie : 30 % des individus porteurs de ce variant développeront le trouble au cours de leur vie (Marshall et al., 2017). Parallèlement, son diagnostic implique un risque élevé pour le TSA, évalué à 32 fois celui de la population générale. Il comporte également un risque pour le TDAH et les troubles anxieux (Marshall et al., 2017; Zinkstok et al., 2019). De son côté, 16p11.2DEL est préférentiellement associé au TSA, avec un risque estimé à 15 %. D'autres associations sont également relevées pour cette même région chromosomique, principalement avec le TDAH et la déficience intellectuelle, impliquant une perte marginale de 1,5 écart-type de points de quotient intellectuel (Moreno-De-Luca et al., 2013; Niarchou et al., 2019; Sanders et al., 2015). Par ailleurs, ils entraînent des impacts macroscopiques notables sur la taille du cerveau (microcéphalie et macrocéphalie), et ont été associés à des conséquences sur la formation des synapses et de la connectivité neuronale (Capkova et al., 2019; Forsyth et al., 2020; Urresti et al., 2021; Zinkstok et al., 2019). Ainsi, 22q11.2DEL et 16p11.2DEL se prêtent tout particulièrement bien comme modèles génétiques pour examiner les mécanismes façonnant la vulnérabilité neuropsychiatrique et cognitive (Jonas et al., 2014; Sanders et al., 2019; Zinkstok et al., 2019). Ils offrent également un contexte



opportun pour explorer la possibilité de processus généraux partagés entre plusieurs CNV neuropsychiatriques qui comportent un risque pour de mêmes dimensions cognitives. En dépit de leur rôle déterminant pour la cognition humaine pathologique, la neurobiologie du 16p11.2DEL et 22q11.2DEL reste largement sous-étudiée.

### **Le cerveau comme un réseau fonctionnel**

L'étude du cerveau en tant qu'architecture fonctionnelle peut être instrumentale pour la formulation de modèles mécanistiques sous-tendant la cognition humaine pathologique. Le cerveau peut être conceptualisé comme un réseau complexe, composé de populations de neurones qui entretiennent des échanges dynamiques localement, et à plus large échelle, sous-tendant différents aspects du fonctionnement cognitif. Dès lors, une modification de cette structure d'interactions détient le potentiel de fournir un cadre théorique pour expliquer les changements cognitifs dans une population clinique (M. Greicius, 2008). L'une des techniques analytiques répandues pour étudier l'organisation fonctionnelle du cerveau consiste à modéliser la connectivité fonctionnelle au moyen du calcul de l'autocorrélation entre les fluctuations des séries temporelles d'une région cible et une région d'intérêt (B. B. Biswal, Van Kylen, & Hyde, 1997; Cordes et al., 2000). Cette technique repose sur la prémisse que des régions ayant des propriétés fonctionnelles similaires détiennent une activité neuronale plus synchrone, impliquant des variations semblables du signal dépendant du taux d'oxygène dans le sang (BOLD) (B. Biswal, Yetkin, Haughton, & Hyde, 1995; B. B. Biswal et al., 1997; Cordes et al., 2000; M. D. Greicius, Krasnow, Reiss, & Menon, 2003; Lowe, Dzemidzic, Lurito, Mathews, & Phillips, 2000). Les fluctuations BOLD peuvent être mises en évidence au moyen de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) avec tâche explicite, et il a été démontré qu'elles surviennent aussi spontanément, à l'état de repos (M. D. Greicius et al., 2003; Shmuel &

Leopold, 2008; van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010). Une découverte majeure attribuable à la connectivité fonctionnelle au repos est l'identification de larges réseaux et sous-réseaux fonctionnels canoniques, résumant différents aspects de la cognition et du traitement de l'information (van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010). L'un des réseaux fonctionnels de repos couramment étudiés dans la population neuropsychiatrique est le réseau du mode par défaut (DMN). Son intérêt *a priori* tient à sa participation dans des fonctions complexes (c'est-à-dire impliquant des interactions hautement distribuées à travers le cortex), comme le traitement social, l'autoréférence et la pensée introspective, souvent altéré auprès des groupes de patients (M. D. Greicius et al., 2003; Raichle et al., 2001). Ceci s'ajoute à une plasticité prolongée jusqu'à l'âge adulte, qui lui confère la plus grande susceptibilité pour diverses pathologies neurodéveloppementales (Sydnor et al., 2021). D'autres réseaux au repos d'intérêt premier sont le frontopariétal contrôle (FPN), principalement associé aux fonctions exécutives, et le somatomoteur, pour sa part, soutenant la fonction motrice et le traitement de l'information sensorielle suivant des interactions davantage localisées (B. Biswal et al., 1995; Cole, Repovs, & Anticevic, 2014; Menon, 2011).

À partir des données d'IRMf au repos, il est possible d'obtenir un connectome, qui consiste en une représentation matricielle décrivant la manière dont chaque région discrète du cerveau est connectée (c.-à-d. autocorrélée) à toutes les autres régions. Dans cette matrice, les nœuds représentent des régions discrètes définies à l'échelle du voxel ou d'une parcellisation donnée, et les liens quantifient le degré de connectivité, tel que donné par la corrélation entre séries temporelles (Rubinov & Sporns, 2010). La modélisation d'un tel réseau d'interactions, puis, comparaison par le biais de paradigmes cas-contrôles, où les individus affectés sont statistiquement comparés à des individus en santé, permet de rapporter des dysconnectivités

fonctionnelles entre pairages de régions. Ceci peut alors mener à des inférences sur la réorganisation opérée par une pathologie donnée (M. Greicius, 2008). Un nombre important de publications suggèrent que plusieurs conditions idiopathiques dont le TSA et la SCZ, entraînent des changements caractéristiques sur la structure du connectome humain (Lynall et al., 2010; Rudie et al., 2012; Uddin, Supekar, & Menon, 2013; van den Heuvel & Sporns, 2019; van den Heuvel et al., 2013). Les altérations propres aux DMN, FPN et SMN apparaissent être des corrélats neurobiologiques robustes à travers de nombreux troubles neuropsychiatriques (Doucet et al., 2020).

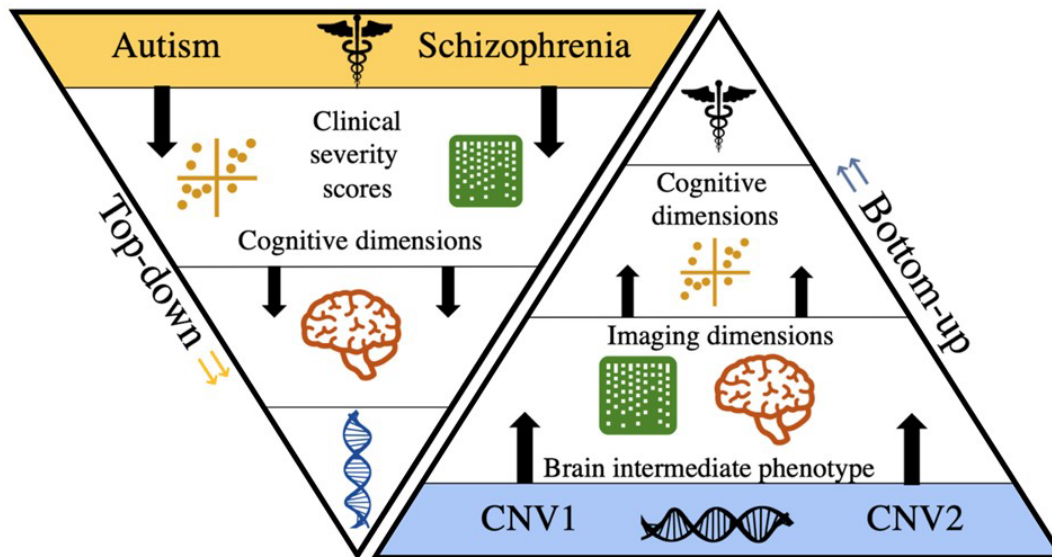
**Perspective : approche par la génétique.** Jusqu'à présent, la majeure partie des études en neuro-imagerie ont adopté des approches dites *top-down*, impliquant la primauté du diagnostic DSM-V dans l'étude des corrélats cérébraux mesurés par des modalités telles que l'IRMf. De plus, dans la majorité des cas, ces travaux ont porté sur un seul diagnostic à la fois, en ligne avec l'approche catégorielle prescrite par le DSM-V. Or, le taux élevé de comorbidités renforce la plausibilité de facteurs latents partagés au-delà des frontières diagnostiques. Par exemple, 70 % des individus avec TSA qualifient pour un diagnostic additionnel, le plus souvent TDAH ou anxiété sociale (Simonoff et al., 2008). Par ailleurs, n'importe quel diagnostic augmente la probabilité d'endosser d'autres symptômes neuropsychiatriques (Caspi et al., 2014). De plus, l'obtention de petites tailles d'effets sur la fonction et structure du cerveau, ainsi que les incohérences entre résultats suggèrent une grande hétérogénéité biologique au sein des groupes de patients ainsi délimités (C. A. Moreau, A. Raznahan, et al., 2021). Naturellement, ceci remet en question l'utilisation de groupes de patients définis selon le DSM-V dans le contexte guidée par la recherche empirique.

De surcroît, l'accélération des découvertes en génomique ont permis d'établir que les traits neuropsychiatriques sont largement héréditaires, c'est-à-dire, attribuables aux différences génétiques entre individus (Polderman et al., 2015; Sullivan & Geschwind, 2019). Certains principes fondamentaux de l'organisation génétique des troubles neuropsychiatriques ont pu être déterminés, s'ajoutant comme évidence aux interrelations biologiques en groupes de patients appartenant à des catégories diagnostiques distinctes. Tout d'abord, les conséquences d'une mutation pathogénique suivent le principe de la pléiotropie, c'est-à-dire que le même facteur de risque peut entraîner plusieurs diagnostic. De plus, différentes mutations peuvent converger vers de mêmes dimensions cognitives, impliquant possiblement un point de convergence sur des mécanismes entre le génome et la cognition (Carroll & Owen, 2009; S. Chawner et al., 2019; Sanders et al., 2019). De tels indices suggèrent que les troubles neuropsychiatriques (a) détiennent une étiologie génétique commune et (b) qu'il est probable qu'ils partagent certains mécanismes neurobiologiques. Ainsi, bien que ces données ne discréditent pas une utilité dans la pratique médicale ou l'accès aux soins et services, elles pointent vers l'inadéquation de ce paradigme pour la recherche de processus neurobiologiques sous-jacents.

À la lumière des plus récentes données des études en génétiques et de la neuro-imagerie, l'étude présentée dans ce mémoire propose d'adopter une approche *bottom-up*, priorisant des critères génétiques plutôt que comportementaux. Grace à cela, il nous devient possible d'étudier les mécanismes neurobiologiques qui façonnent la susceptibilité neuropsychiatrique, indépendamment de la symptomatologie. Plus précisément, nous employons une stratégie d'étude qui consiste à progresser des facteurs de risque génétique vers un endophénotype cérébral, puis finalement vers les dimensions cognitives (Moreau, Ching, Kumar, Jacquemont, & Bearden, 2021; C. A. Moreau, A. Raznahan, et al., 2021; Sonderby et al., 2022). Dans ce contexte

particulier, l'endophénotype est le terme qui réfère à un corrélat de l'imagerie cérébrale contribuant à la chaîne causale entre les facteurs de risque génétique et symptômes cognitifs.

**Figure 1. Approches top-down et bottom-up.**



**Figure 2. Approches top-down et bottom-up.** L'approche *bottom-up* (à droite) priorise des critères génétiques pour dégager des endophénotypes à partir de l'imagerie cérébrale. Ces derniers peuvent ensuite servir à expliquer les observations figurant plus haut dans la hiérarchie, reliées aux dimensions cognitives. (C. A. Moreau, A. Raznahan, et al., 2021)

Compte tenu de leur compatibilité pour les études d'associations, les délétions récurrentes du 16p11.2 et du 22q11.2 peuvent servir de critères pour la stratification de groupes de patients génétiquement homogènes. Jusqu'à présent, de telles stratégies *bottom-up* se sont montrées prometteuses : elles ont permis d'estimer des effets sur des mesures structurales et fonctionnelles du cerveau deux à cinq fois plus grands que pour études basées sur le DSM-V (>1 d de Cohen) (Modenato et al., 2021; C. A. Moreau, C. R. Ching, et al., 2021; C. A. Moreau, A. Raznahan, et al., 2021; Moreau et al., 2020; Sonderby et al., 2022).

**L'effet des délétions du 22q11.2 et du 16p11.2 sur la connectivité fonctionnelle.** À notre connaissance, peu d'études ont caractérisé l'impact des CNV neuropsychiatriques, et tout particulièrement, du 22q11.2DEL et du 16p11.2DEL, sur le connectome humain. Dans le cas du 16p11.2DEL, des analyses cas-contrôle ont relevé une hyperconnectivité des connexions thalamo-somatomoteur, parallèlement à une hypoconnectivité entre les régions frontales et temporo-pariétales (Bertero et al., 2018). Pour leur part, Moreau et coll. (2020) ont noté une hyperconnectivité globale, avec implication primaire des réseaux SMN, FPN, des ganglions de la base, et du réseau de salience (SAL) (aussi couramment appelé le réseau ventral attentionnel). Des modifications fonctionnelles ont également été rapportées pour le 22q11.2DEL, concernant principalement les circuits thalamo-hippocampiques (hypoconnectivité), thalamo-sensorimoteurs (hyperconnectivité), ainsi que pour les réseaux du DMN, FPN, et le réseau visuel (VIS) (Mattiaccio et al., 2016; Mattiaccio et al., 2018; Schleifer et al., 2019a, 2019b; Schreiner et al., 2017). Adoptant la même analyse que pour les 16p11.2DEL, Moreau et coll. (2020) ont démontré qu'une majorité des connections étaient hypoconnectées comparativement aux contrôles, surtout dans le DMN latéral et antérieur et le réseau limbique (LIB), contrastant ainsi les tendances rapportées pour le 16p11.2DEL.

En dépit d'avancées critiques, les études en connectivité fonctionnelle suggèrent collectivement une pluralité de manifestations cérébrales possibles. Par ailleurs, certaines incohérences persistent relativement à la direction des effets rapportés pour de mêmes réseaux fonctionnels (hypoconnecté contre hyperconnecté) (Mattiaccio et al., 2016; Mattiaccio et al., 2018; Moreau et al., 2020; Schleifer et al., 2019a, 2019b; Schreiner et al., 2017). D'une part, la présupposition théorique de limites corticales strictes amplifie la sensibilité des résultats aux choix méthodologiques du chercheur, rendant complexe la réconciliation des résultats pour un

même diagnostic génétique. Hormis cela, la complexité intrinsèque du connectome qui se traduit par un nombre important de liens et nœuds discrets (p. ex. 2,080 connexions dans l'étude Moreau et coll.), obscurcit l'interprétation : il devient difficile de saisir la contribution de chaque connexion individuelle dans l'articulation de la pathologie. En d'autres termes, les cadres analytiques actuels qui relient la vulnérabilité neuropsychiatrique à des endophénotypes en connectivité fonctionnelle, misent sur des devis massivement univariés qui accentuent les discordances entre études, et se prêtent difficilement à l'interprétation clinique.

**Des dimensions fonctionnelles générales neuropsychiatriques.** Une accumulation d'évidences suggère qu'il existe des dimensions de réorganisation fonctionnelle partagées à travers le spectre neuropsychiatrique (Goodkind et al., 2015; Moreau et al., 2020; Sha, Wager, Mechelli, & He, 2019; Sprooten et al., 2017; van den Heuvel & Sporns, 2019). Ces principes de réorganisation généraux seraient guidés par de grands réseaux fonctionnels clés dont le DMN, FPN et du SMN (Parkes, Satterthwaite, & Bassett, 2020; Sha et al., 2019; Sha et al., 2018). Des dimensions principales de variations ont également été identifiées à travers plusieurs conditions idiopathiques et CNV neuropsychiatriques : la première dimension était caractérisée par une hyperconnectivité du thalamus et du SMN, et la deuxième, par une hypoconnectivité entre les réseaux VIS, SAL et DMN (Clara A. Moreau et al., 2021). D'autres études ont démontré que le facteur p qui reflète une dimension générale de susceptibilité aux manifestations psychopathologiques était relié à des dysconnectivités entre le VIS et les FPN/DMN, ainsi qu'entre le SMN et le FPN/DMN/VIS (Elliott, Romer, Knodt, & Hariri, 2018; Kebets et al., 2019). Somme toute, plusieurs résultats suggèrent une réorganisation impliquant principalement les systèmes sensorimoteurs (VIS, SMN) et transmodaux (FPN, DMN) (Clara A. Moreau et al., 2021; Parkes et al., 2020). De plus, il semble y avoir un principe de réorganisation fonctionnelle

parcimonieux, commun à plusieurs manifestations neuropsychiatriques. Ces découvertes impliquent (a) la primordialité d'approches empiriques accentuant certaines dimensions spécifiques du connectome humain et (b) le besoin d'établir des espaces communs pour faciliter la comparaison et l'interprétation à travers plusieurs troubles idiopathiques et facteurs génétiques simultanément (van den Heuvel & Sporns, 2019).

**Gradient de connectivité sensorimoteur à transmodal du cortex.** Jusqu'à présent, la majorité des études en connectivité fonctionnelle ont misé sur un atlas de régions discrètes et sur leur rôle fonctionnel spécifique. Or, de récents efforts ont introduit des métriques sommaires simplifiant les données du connectome en des ensembles parcimonieux de principes d'organisation corticale. Ces travaux révèlent que plusieurs propriétés, incluant la connectivité fonctionnelle, s'étalent à la manière de continuums, résumant des dimensions primordiales de la biologie du cerveau humain (Burt et al., 2018; Hawrylycz et al., 2015; Huntenburg, Bazin, & Margulies, 2018; Margulies et al., 2016). L'une des méthodes privilégiées dans l'obtention de tels continuums est l'analyse par gradients. Cette dernière mise sur des algorithmes de réduction de la dimensionnalité du connectome, typiquement non linéaires, afin d'extraire des composantes (*manifolds*) principales expliquant un maximum de variance pour une propriété corticale donnée. Procédant de la sorte, des gradients corticaux sont extraits, qui peuvent alors servir comme systèmes de coordonnées biologiques. Dans chaque espace gradient obtenu, les régions sont ordonnées les unes par rapport aux autres, et leur distance relative encode la similitude de la propriété d'intérêt sur cette dimension, soit ici, le profil de connectivité fonctionnelle (Hong et al., 2020; Huntenburg et al., 2018; Vos de Wael et al., 2020).

Par le biais de l'analyse par gradients, des travaux ont mis en évidence une tendance spatiale dominante du cortex chez l'adulte, décrivant la progression de l'affinité des profils de



connectivité fonctionnels des régions sensorimotrices vers les régions transmodales dont l'extrémité est le DMN (Huntenburg et al., 2018; Margulies et al., 2016). Ce gradient principal est intéressant comme il accentue un spectre cognitif bien connu, allant d'un état mental dirigé par la sensation, perception et action directement couplée à l'environnement, vers une cognition de plus en plus flexible, complexe et abstraite (Margulies et al., 2016; Mesulam, 1998; Murphy et al., 2018; Murphy et al., 2019; Smith et al., 2015) Le cas échéant, des changements observés peuvent être reliés à des aspects pertinents du traitement de l'information, et être utilisés pour décrire des mécanismes qui soient cognitivement plausibles (Hong et al., 2019; Hong et al., 2020). Récemment, des études ont rapportés des perturbations de ce gradient principal dans les troubles neurodéveloppementaux du TSA et de la SCZ. De manière intrigante, celles-ci notaient toutes une compression corticale, c'est-à-dire une distance réduite entre les extrémités fonctionnelles sensorimotrices et transmodales (D. Dong et al., 2021; Hong et al., 2019).

En raison d'avantages interprétatifs, l'étude présentée dans ce mémoire privilégie l'approche par gradient appliqué à la connectivité fonctionnelle. Nous nous intéressons tout particulièrement au gradient principal sensorimoteur à transmodal du cortex comme nous pensons qu'il soutiendra une description simplifiée des altérations du connectome humain antérieurement rapportée pour les délétions du 16p11.2DEL et du 22q11.2DEL. Nous l'employons également comme il facilitera la comparaison avec d'autres conditions idiopathiques ou facteurs génétiques par la projection dans un espace commun (van den Heuvel & Sporns, 2019). Cette formulation analytique est aussi en accord avec une conception commune voulant que le fonctionnement cognitif soit la résultante des propriétés du système, c.-à-d. de l'organisation corticale topographique dans l'ensemble, plutôt que du détail de connexions isolées (Braun et al., 2018; Murphy et al., 2018; Murphy et al., 2019; Shine et al., 2019; van den Heuvel & Sporns, 2019)

Enfin, ce choix est soutenu par la mise en relief du SMN, DMN et FPN aux extrémités du gradient sensorimoteur à transmodal, qui ont été associés au spectre neuropsychiatrique dans l'ensemble. À notre connaissance, aucune étude n'a investigué le gradient fonctionnel sensorimoteur à transmodal du cortex chez les porteurs de CNV neuropsychiatriques.

## **Objectifs**

La présente étude vise (a) à caractériser l'effets du 16p11.2 et du 22q11.2DEL sur ce gradient fonctionnel principal. Étant donné le profil de risque conféré par ces CNV, nous nous attendons à observer des perturbations semblables à celles ayant été relevées pour le TSA et la SCZ. L'identification de corrélats neurobiologiques associés à la vulnérabilité conférée par le 16p11.2DEL et 22q11.2DEL comporte d'importantes implications théoriques pour ces désordres génétiques rares, ainsi que pour les troubles neuropsychiatriques plus largement.

Les CNV neuropsychiatriques entraînent des conséquences négatives bien au-delà du cerveau. Néanmoins, les interrelations entre endophénotype et traits complexes humains restent pour la plupart méconnus. Ceci est entre autres attribuable au fait que ce type d'étude requiert de très larges échantillons (Marek et al., 2022). Le dernier objectif en lien avec ce mémoire est de nature exploratoire et vise à (b) réaliser une étude d'association endophénotype-phénomène exhaustive en employant une stratégie analytique pour transférer les endophénotypes extraits à l'objectif 1, vers la population générale du UK Biobank comportant plus de 30 000 participants (Kopal et al., 2022; Moreau et al., 2020).

## Contribution des auteurs à l'article

L'article du présent mémoire a été rédigé par Andréanne Proulx sous la supervision de Sébastien Jacquemont et la co-supervision de Pierre-Louis Bellec. Ce manuscrit sera soumis pour publication en tant qu'article dans la revue Nature Communications. L'idée originale du projet a été élaborée par Sébastien Jacquemont, en collaboration avec Andréanne Proulx, et ce, en continuité avec les travaux menés par Clara Moreau, principalement. L'approfondissement de la réflexion méthodologique a été supervisé par Pierre-Louis Bellec.

La mise en place du recrutement et les acquisitions d'imagerie par résonance magnétique au repos ont été complétées par les groupes de recherches de l'Université de Californie, Los Angeles (cohorte du 22q11.2 DEL) et du Simons Variation Individual Project (cohorte du 16p11.2 DEL). Le prétraitement des données de neuro-imagerie a été effectué par Andréanne Proulx, en tirant parti du Neuroimaging Analysis Kit, un pipeline de prétraitement à accès ouvert. Le code pour les analyses cas-contrôles a été récupéré à partir du travail antérieur de Clara Moreau et Sébastien Ursch, et a été adapté pour y intégrer la computation de statistiques additionnelles répondant aux objectifs de l'étude. Les données phénotypiques de la cohorte populationnelle du UK Biobank prétraitées ainsi que le code pour l'étude des associations à l'échelle du phéno ont été fournies par Jakub Kopal. L'ensemble des figures se rattachant à l'article ont été produites par Andréanne Proulx. L'écriture de l'article a été faite par Andréanne Proulx, et les itérations sur le contenu ont été guidées par l'ensemble de co-auteurs.

**Article du mémoire**

**Compression of the principal sensorimotor-to-transmodal organization in carriers of  
16p11.2 and 22q11.2 deletion**

This article will be submitted for consideration for publication in Nature Communications

**Compression of the principal sensorimotor-to-transmodal organization in carriers of  
16p11.2 and 22q11.2 deletion**

**Authors:** Andréanne Proulx<sup>1,3,5</sup>, Kuldeep Kumar<sup>5</sup>, Jakub Kopal<sup>5,6</sup>, Danilo Bzdok<sup>6</sup>,  
Karin Saltoun<sup>6</sup>, Hao-Ting Wang<sup>3</sup>, Natasha Clarke<sup>3</sup>, Carrie E Bearden<sup>4</sup>, Pierre Bellec<sup>3,1</sup>,  
Clara Moreau<sup>2</sup>, Sébastien Jacquemont<sup>5</sup>

**Affiliations :** <sup>1</sup>University of Montreal, <sup>2</sup>Pasteur Institute, Paris, <sup>3</sup>Centre de recherche de l'Institut  
Universitaire de Gériatrie de Montréal, <sup>4</sup>Semel Institute for Neuroscience and Behavior, UCLA,  
Los Angeles, CA, <sup>5</sup>Sainte-Justine Research Center Montreal, QC, <sup>6</sup>Mila Quebec Artificial  
Intelligence Institute, Montréal, QC, Canada.

## Abstract

Copy number variants (CNVs) offer a unique opportunity to investigate the neural substrates underlying vulnerability to neuropsychiatric disorders. Deletions at the 16p11.2 and 22q11.2 loci are among the most frequent genetic variants conferring high risk for autism (ASD), schizophrenia (SCZ) and intellectual deficiency. Nonetheless, it remains unclear how these CNV impact brain function, and how these effects in turn relate to the phenome. Combining functional magnetic resonance imaging at rest (rs-fMRI) and connectome gradient analysis, studies have demonstrated an atypical principal sensorimotor-to-transmodal functional gradient in ASD and SCZ. The present study examines whether these functional disruptions may extend to neuropsychiatric CNV cohorts pooling data from two independent genetic samples. We find a compressed cortical gradient in carriers relative to healthy controls indicating a diminished separation between sensorimotor and higher-order association networks. These profiles of compressed cortical gradients observed in CNV carriers were associated with over 33 phenotypes in the general UK Biobank population, including anthropometric measurements, lifestyle, and mental health domains. Gradient profiles of both CNVs were associated with the same phenotypes. Taken together, our results propose compression of cortical gradients as novel substrate characterizing neuropsychiatric CNVs, with effects relating to a wide variety of complex human traits.

Keywords: Copy number variants; neuropsychiatric disorders, neurodevelopment, genetic-disorders, Cortical hierarchy; Functional connectivity; connectome gradient; sensorimotor-to-transmodal; unimodal-to-association, sensation-to-cognition

A major objective of neuroscience is to understand neurobiological mechanisms underlying neuropsychiatric disorders (NDs) which represent a significant burden on patients, healthcare, and society (Vigo et al., 2016). NDs are characterized by a range of complex patterns of abnormal cognitive behaviors showing concurrent deficits in both sensory and higher-order cognitive processes producing global impairments in functioning (Cascio, 2010; Little, Dean, Tomchek, & Dunn, 2018; Millan et al., 2012). Although assumed to reflect changes in brain function, a neurobiological framework connecting symptoms to robust brain endophenotypes pertaining to clinical translational use remains to be established.

Copy number variants (CNVs) have been identified as important genomic risk factors increasing susceptibility for NDs, and detrimentally impacting cognition. (Alexander-Bloch et al., 2022; Geschwind & Flint, 2015; Girirajan, Campbell, & Eichler, 2011; Huguet et al., 2018; Rees & Kirov, 2021; Sanders et al., 2019; Stefansson et al., 2014; Sullivan & Geschwind, 2019). In particular, deletions at the proximal 16p11.2 and 22q11.2 loci (16p11.2DEL, 22q11.2DEL) affect the dosage of 29 and 60 genes respectively and are among the most frequent variants conferring high risk for ASD, SCZ, and intellectual disability (Marshall et al., 2017; Morrison et al., 2020; Morrow, 2010; Niarchou et al., 2019; Rees & Kirov, 2021; Sanders et al., 2015). SCZ is ~30–40 fold more common in individuals with 22q11.2DEL than in the general population, and ASD risk is increased by a factor of ~10–15 in 16p11DEL (Marshall et al., 2017; Moreno-De-Luca et al., 2013; Niarchou et al., 2019; Sanders et al., 2015). However, it remains unclear how they relate to the reorganization of large-scale functional brain networks.

Resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) offers a proxy measure of neural activity when no explicit task is performed (B. B. Biswal et al., 1997; Shmuel & Leopold, 2008; van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010). The latter can be leveraged to build a connectome that contains the structure of functional relationships between the distinct brain areas (Bullmore & Sporns, 2009; Cordes et al., 2000; Rubinov & Sporns, 2010). Only a few prior studies have characterized the impact of neuropsychiatric CNVs, including 22q11.2DEL and 16p11.2DEL on brain functional connectivity in the resting state. Comparison of 16p11.2DEL to controls have revealed overconnectivity of thalamic-sensorimotor connections, reduced frontal connectivity with temporoparietal (Bertero et al., 2018; Moreau et al., 2020). Case-control analyses of 22q11.2DEL have reported dysconnectivity of thalamic-hippocampal circuitry, and reduced

connectivity in the default mode (DMN), frontoparietal (FPN) and visual (VIS) networks, although there are discordances in the directionality of results (Mattiaccio et al., 2016; Mattiaccio et al., 2018; Moreau et al., 2020; Schleifer et al., 2019a; Schreiner et al., 2017). In spite of these critical insights, meaningful interpretation at the level of individual connections remains challenging, emphasizing the complexity of the human connectome.

Connectome gradient analysis based on non-linear compression techniques provides simplified description of connectomes focusing on parsimonious sets of cortical organizing principles. In healthy adults, this technique has established an overarching sensorimotor-to-transmodal spatial trend of connectivity variation, peaking in the DMN (Huntenburg et al., 2018; Margulies et al., 2016). This cortical gradient describes a cognitive spectrum from sensation, perception and action coupled to the environment, to increasingly internally directed, complex and abstract cognition (Huntenburg et al., 2018; Margulies et al., 2016; Mesulam, 1998; Murphy et al., 2018; Murphy et al., 2019). Thus, disorder-induced changes can be related to relevant aspects of information processing and used to explain cognitively plausible mechanisms of neural dysfunction (Hong et al., 2020). A significant use of the gradient approach has been the identification of biomarkers in clinical samples including ASD and SCZ. Intriguingly, studies have demonstrated a cortical principal gradient compression in both populations, implying reduced connectivity distance between sensorimotor and transmodal functional extremities (D. Dong et al., 2021; Hong et al., 2019).

No studies to date reported how the principal connectivity gradient is disrupted in neuropsychiatric CNV carriers, and whether the gradient framework can support simplified accounts of the previously reported functional connectivity alterations. The present study aims (i) to characterize the effects of 16p11.2DEL and 22q11.2DEL on the principal cortical gradient using connectome gradient analysis. Given the high odds ratio for SCZ and ASD, we hypothesize we will observe sensorimotor-to-transmodal hierarchy disruptions in carriers. Lastly, we provide a deep phenotypic characterization of both gradient profiles. Clinical interpretation of rare CNV neuroimaging profiles has been challenging because brain-phenome associations require large sample sizes (Marek et al., 2022). Our second aim is to (ii) perform well-powered and unbiased brain-phenome association study, carrying over CNV-neuroimaging patterns identified in aim 1 into a large deeply phenotyped unselected population, the UK Biobank (Kopal et al., 2022;



Moreau et al., 2020). We expect that individuals from the general population with neuroimaging patterns similar to those observed in CNV carriers will show profiles of deficits across multiple dimensional traits.

## Methods

### Genetic cohorts

Resting-state functional data (rs-fMRI) was pooled from two genetic cohorts ( $n=180$ ), the Simons Variation in Individuals Project (SVIP) consortium and University of California, Los Angeles (UCLA) cohort. These clinical datasets comprised probands of 22q11.2DEL or 16p11.2DEL identified through whole-exome sequencing, and intrafamilial/extrafamilial controls without CNVs and major DSM-V diagnosis. Probands were included regardless of DSM-V diagnosis (e.g., > 90% of UCLA probands presented a DSM-V diagnosis). The SVIP dataset included nineteen 16p11.2DEL carriers, and 77 extra-familial controls acquired across two sites. The UCLA dataset included forty-two 22q11.2 deletion carriers and the same count of extra-familial controls acquired at the same site. Written informed consent was obtained from each participant. Demographics of genetic cohort participants after filtering for quality criteria are summarized in **Table 1**, consistent with previous work (Moreau et al. 2020) (<https://www.nature.com/articles/s41467-020-18997-2/tables/1>). Imaging quality metrics were similar between groups, except for head motion which was increased in 16p11.2DEL compared to SVIP controls ( $t(94) = 3.02, p < .05$ ). Both carrier groups showed differences on the variable of age compared to the respective control group ( $M=13/27, SD = 7/15$  yrs. old,  $t(94) = -3.72, p < .001$ ;  $M=17/13, SD = 7/4$  yrs. old,  $t(82) = 2.90, p < .05$ ).

### UK Biobank populational dataset

The UK Biobank dataset is an unprecedented resource gathering rich multi-modal annotations from over 500,000 participants aged between 40–69 years old (Sudlow et al., 2015). We included a total of 30,468 participants with phenotypic data including both imaging (rs-fMRI) and non-imaging, spanning physical, lifestyle, cognitive and mental health domains. The final composition of the phenotypic inventory was determined by a priori evidence of associations with rare CNV, access to UKBB data-fields, and filtering performed by specialized toolboxes to ensure both quality and usability of the data. All steps complied with the research

ethics review boards and data agreements of the respective cohorts. Details of participants can be found in **Table 1.**

**Table 1. Description of demographics and imaging metrics of participants.**

	<b>Dataset</b>	<b>Genetic Status</b>	<b>n</b>	<b>Age</b>	<b>FSIQ</b>	<b>Sex (M)</b>	<b>FD</b>	<b>Global signal</b>	<b>ASD</b>	<b>ADHD</b>	<b>SCZ</b>
<b>Genetic Cohorts</b>	UCLA Cohort (22q11.2 deletion) 2 sites	Del carriers	42	16.9(7.0)	77.2(13.8)	19M	0.18(0.07)	0.24(0.12)	23	19	3
		Controls	42	13.1(4.6)	111.9 (17.6)	21M	0.14(0.04)	0.26(0.09)	0	2	0
	SVIP Cohort (16p11.2 deletion) 1 site	Del carriers	19	12.8(7.0)	92.5 (16.1)	12M	0.18(0.04)	0.37(0.08)	4	6	0
		Controls	77	26.7(14.9)	103.6 (14.8)	45M	0.17(0.04)	0.31(0.10)	0	0	0
<b>General population</b>	UK Biobank 3 sites	NA	30,468	64.0(7.5)	105.04(15.3)	14,205 M	0.18(0.05)	0.29(0.11)	NA	NA	NA

**Table 1. Description of demographics and imaging metrics of participants.** Statistics shown are after quality control. SVIP Simons Variation in Individuals Project, UCLA University of California, Los Angeles, FD Framewise displacement (mm), M male.

## **Imaging processing and quality control**

Imaging data in genetic cohorts were acquired with site-specific procedures and MRI sequences using 3.0-T MRI scanners, according to protocols designed by the respective research groups. Standard preprocessing was carried out with the Neuroimaging Analysis Kit release 0.12.4 (NIAK; Bellec et al. 2011, NIAK website). Preprocessing steps included (i) discarding the first four volumes (ii) slice-timing correction (ii) estimation of rigid-body motion for each time frame using median volume in the time-series (iii) co-registration with a T1 individual scan, in turn co-registered onto the MNI152 template (IV) scrubbing of excessive motion (V) removal of artifacts such as slow-time drifts with 0.01 Hz high-pass cut-off and time-points with excessive motion (VI) spatial smoothing with 6 mm isotropic Gaussian blurring kernel. Outputs from co-registrations underwent a human visual inspection following a standardized protocol in the axial, sagittal and coronal axis, and were marked as pass or fail. In addition, participants with excessive head motion during acquisition (framewise displacement after scrubbing > 0.5 mm) were systematically excluded from the analysis. More information about acquisition parameters and preprocessing can be found referring to previous work and UK Biobank documentation (Moreau et al., 2020; Sudlow et al., 2015).

## **Phenotypic preprocessing and quality control**

Phenotype extraction and analysis was performed in line with previous work (Kopal et al., 2022; Savignac et al., 2022). Steps consisted of extracting a relevant set of phenotypes, and subjecting it to different cleaning (e.g., ensuring sufficient entries) and normalizing procedures using the FUNPACK package (FUNPACK version 2.5.0; <https://zenodo.org/record/4762700#.YQrpui2caJ8>). Phenotypic categories included physical attributes, lifestyle and environment, cognitive performance, mental health self-report and early life factors. The output was fed into the PHEnome Scan ANalysis Tool (<https://github.com/MRCIEU/PHEsANT>) which performed additional data preparation procedures, and labeled phenotypes as either categorical ordered, categorical unordered, binary, or numerical (Millard, Davies, Gaunt, Davey Smith, & Tilling, 2018). The final curated phenotypic set comprised 227 phenotypes spanning 10 FUNPACK-defined categories.

## **Connectome gradient analysis**

We constructed individual cortex-wide connectomes and applied diffusion map embedding to obtain low-dimensional descriptions of functional connectomes mathematically capturing the principal manifolds of connectivity variance. Rs-fMRI data was parsed into 400 regions using the functional Schaefer Yeo atlas (Schaefer et al., 2018). Time-series were extracted according to this parcellation scheme, and subject-level connectomes were generated (400 x 400) using NIAK (Bellec et al., 2011). Edges consisted of the Fisher-z transform of Pearson correlation, measuring the pairwise connection strength between two given cortical regions. The BrainSpace Toolbox was used for the computation of a cosine affinity matrix capturing inter-area similarity of connectivity profiles (Vos de Wael et al., 2020). Using the same toolbox, we used a non-linear compression technique diffusion map embedding (DME) to identify the low embedding of these affinity matrices in line with previous work in clinical populations (10 components, normalized angle kernel) (Bai et al., 2019; D. Dong et al., 2021; Dong, Margulies, Zuo, & Holmes, 2021). We set  $\alpha = 0.5$  to address the effect of density of sampling points on the underlying manifold (Guell, 2021; Hong et al., 2020; Margulies et al., 2016). To allow inter-individual comparison, we computed a reference gradient template based on a group-level connectome from cases and controls. Individual solutions were aligned to this reference using iterative Procruste rotation. Prior, the reference itself was realigned to the Human Connectome Project dataset to increase comparability with the existing literature (Margulies et al., 2016; McKeown et al., 2020). We only retained the principal gradient explaining the maximum variance in cortical connectivity, aligned with the objectives of the study. A gradient value was assigned to each cortical region, encoding for the regional ordering and relative similarity in connectivity profiles along the continuous sensorimotor-to-transmodal gradient space. The group-level principal component was projected onto the cortical surface to visualize spatial transitions in connectivity patterns at the system-level. Finally, we fitted a general linear model to account for the effects of age, sex, motion, global signal, and acquisition site.

## **Case-control comparison of principal gradient**

We first compared the explained variance for each of the 10 extracted components between groups using two-tailed *t*-tests. We only retained the first gradient for further analysis. Raw gradient scores from the first component were grouped according to the Yeo seven

canonical networks separating visual (VIS), sensorimotor (SMN), limbic (LIB), dorsal attention (DAN), salience (SAL), frontoparietal control (FPN) and the DMN functional communities (Yeo et al., 2011). A paired *t*-test across regions was used to assess network-based differences of group-averaged gradient maps. For the case-control analysis, we estimated regional differences between CNV carriers and controls relative to the primary cortical sensorimotor-to-transmodal hierarchy using Cohen’s *d* statistic, defined as follows:

$$d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{S_1^2 + S_2^2}}$$

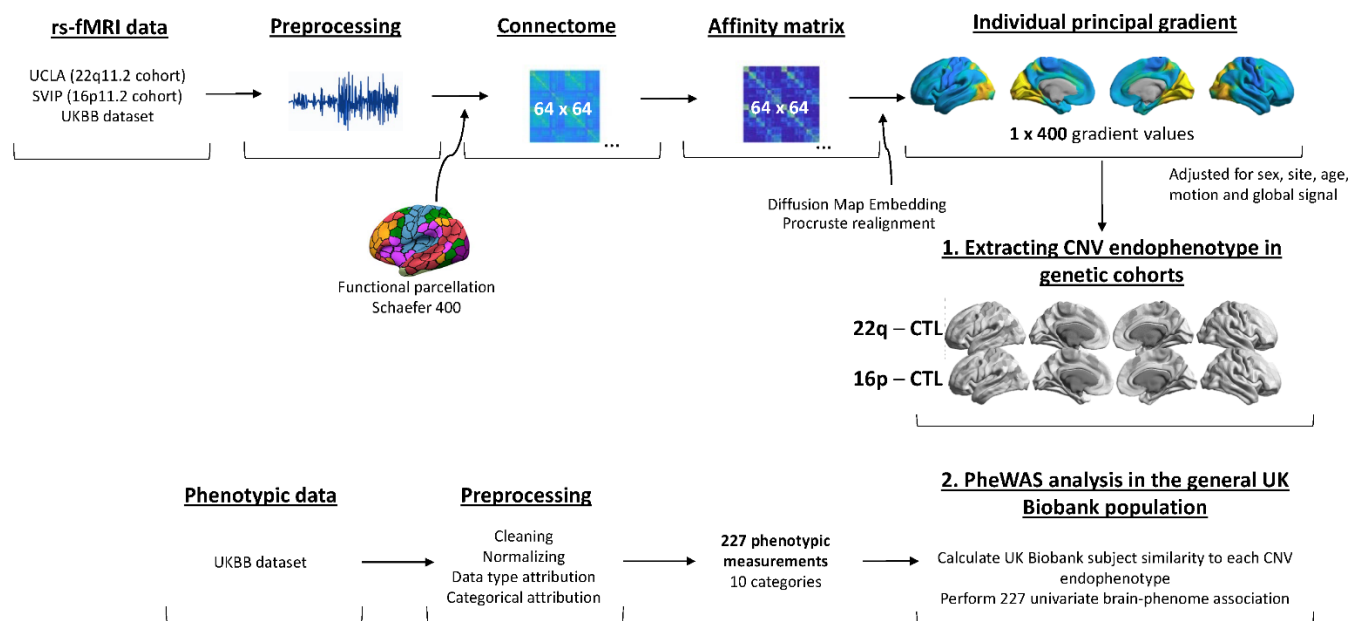
This univariate analysis was repeated for each Schaefer region resulting in 400 Cohen’s *d* estimations. In so doing, for each examined CNV, we obtained a brain map of effect sizes that summarizes the magnitude of changes in functional affiliation and informs about the spatial pattern of changes in the corresponding embedding space. Significance threshold for regional effects was set to  $p < .05$  with False Discovery Rate (FDR) correction. We further assessed statistical significance with permutation tests, computing 5,000 null-functional signatures randomly permuting group labels and re-computing Cohen’s *d* statistic. Empirical effect-sizes were compared to the null distributions, and we used  $p < .05$  as cut-off for significance. To explore the influence of confounding factors, we repeated the analysis varying the set of factors considered. Finally, we explored the similarity in principal gradient alterations between the distinct deletions, comparing Cohen’s *d* statistical maps with Pearson correlation. We assess the significance of the correlation with spin permutation tests to account for the intrinsic spatial autocorrelation in the data.

### **Phenotypic characterization of principal gradient-derived phenotypes**

We carried over the knowledge distilled from the genetic cohort to the large UK Biobank general population. This was achieved computing subject-level similarity with each of the derived CNV gradient connectivity patterns. In line with procedures described previously (refer to connectome gradient analysis section), we computed subject-level principal connectome. Gradient values were further standardized relative to the whole group. For all 30,468 UK Biobank participants, we quantified similarity to each CNV gradient profiles using Pearson

correlation. We ran a phenome-wide association study (PheWAS) estimating univariate association between and CNV brain similarity-level (imaging-derived phenotype), and 227 variables (non-imaging phenotypes) grouped into 10 distinct phenotypic categories. Univariate statistics were carried out using Pearson correlation and corrected for multiple comparisons with both conservative Bonferroni, and more liberal FDR correction at  $p$  corrected  $<.05$ . To understand the pathway to CNV phenotypic convergence, we computed the Pearson correlation between CNV phenotypic profiles. To address the specificity of findings, we generated null-profile distribution by repeating the initial case-control analysis 5,000 times, randomly permuting group labels and comparing the number of significant associations and degree of phenotypic convergence ( $p < .05$ ).

**Figure 2. Pipeline overview**



**Figure 2. Summary of the pipeline.** Overview of data preparation steps leading to the computation of principal gradient and to the phenome-wide association study. The two core analyses including (i) the extraction of CNV endophenotypes in the genetic cohorts using case-control study design, and (ii) phenome-wide association study in the UK Biobank general population, are shown on the right.

## Validation

To test for robustness of our case-control findings, we performed several replications of the analysis by modifying methodological choices: (i) using non-parametric permutation tests to account for multiple hypothesis testing (5,000 null cortical gradient models); (ii) considering different sets of confounding factors. Furthermore, we also employed permutation testing to assess the specificity of phenome-wide findings.

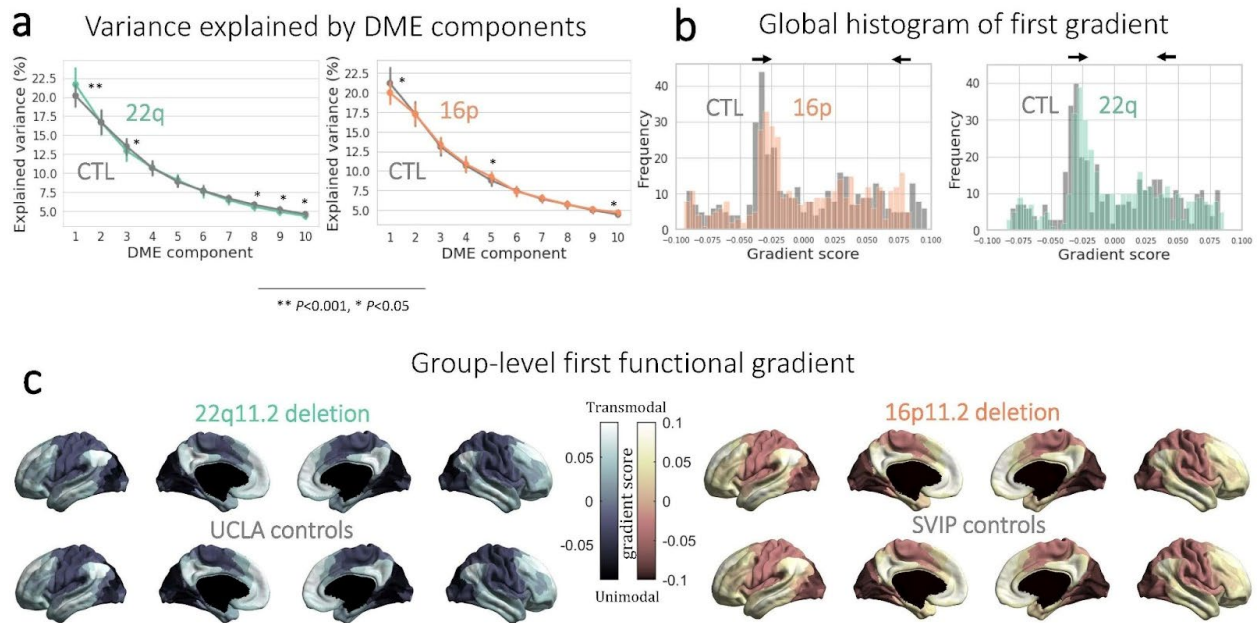
## Results

### Describing the principal functional gradient in carriers and controls

Group-level principal functional gradient of neuropsychiatric CNVs, 16p11.2 and 22q11.2DEL carriers and their controls show a continuous coordinate system that progresses from unimodal regions to transmodal regions, peaking in the DMN, replicating previous results in human adults, **Fig 3c** (Margulies et al., 2016). The principal sensorimotor-to-transmodal gradient explained on average 20% and 21% of subject-level connectivity variance in the SVIP and UCLA datasets, respectively. Explained variance for the principal component differed between probands and controls (Two-tailed Student *t*-test: 16p11.2DEL/HC,  $M = 20/21\%$ ,  $p < .05$  and 22q11.2DEL/HC,  $M = 22/20\%$ ,  $p < .001$ ). Additional differences were observed in the subsequent DME components and are shown in **Fig 3a.**, although they are not the focus of the current study. Aligned with the objectives, we retained the first component explaining the maximum variance. Group-averaged principal gradient maps were similar between carriers and controls showing a correlation strength of  $r = .98$ ,  $p_{\text{spin}} < .0001$  in 22q11.2DEL, and  $r = .97$ ,  $p_{\text{spin}} < .0001$  in 16p11.2DEL. A first visual inspection of the global histogram revealed lower to medium ranked regions of the unimodal pole were at reduced distance with the transmodal pole relative to the control range (**Fig 3b**). Extreme values of the sensation-to-cognition gradient also appeared to be suppressed in 16p11.2 deletion carriers.



**Figure 3. Describing the first functional gradient in carriers of neuropsychiatric deletions and controls**

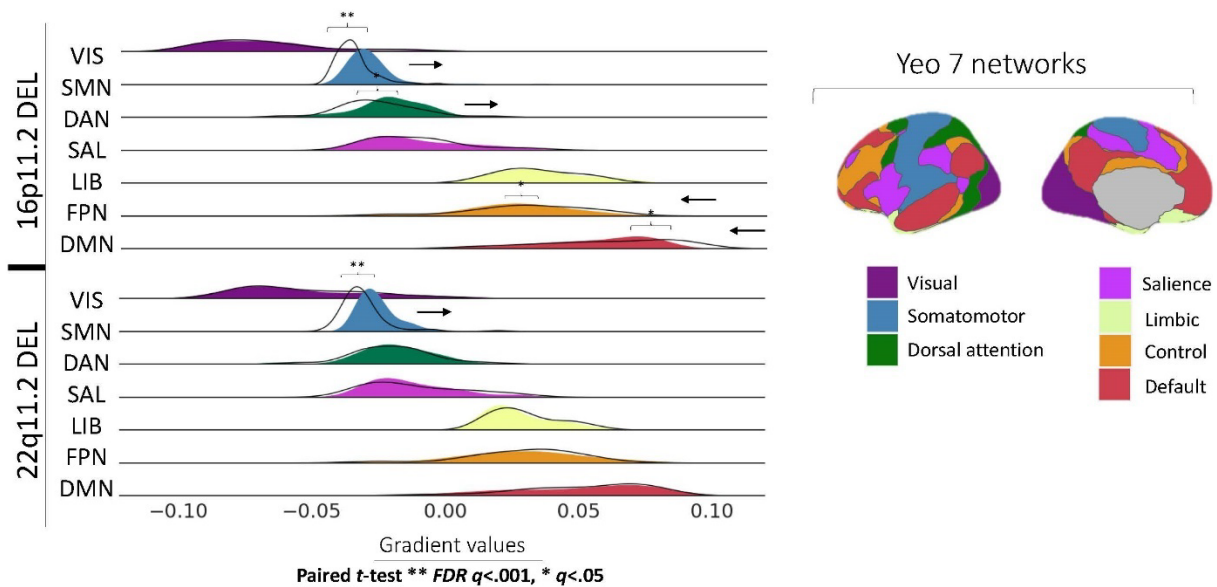


**Figure 3. Describing the first functional gradient.** **a** Scree plot showing the variance explained (group mean) by each of the 10 DME components extracted. Significant group differences were tested with two-tailed Student *t*-test. Aligned with objectives of the study, we only retained the principal gradient component. **b** Global histogram of group-level principal gradient values across 400 Schaefer cortical regions. Lower to medium ranked regions appear shifted towards the transmodal pole compared to the control range. Extreme values in the DMN appear to be suppressed in 16p11.2 deletion. **c** Group-level principal functional gradients show a continuous coordinate system that progresses from unimodal regions to transmodal regions, peaking in the DMN.

To gain additional insight, we performed a network-based decomposition of gradient values for each group employing the canonical Yeo seven atlas. Specifically, for each network, we compared the gradient values between the group-averaged maps using paired *t*-tests across Schaefer regions. In both CNVs, the most prominent differences compared to healthy controls described increases in gradient values in the SMN (FDR-corrected  $q < .05$ ). Additional differences were observed in 16p11.2DEL in the DAN (increases), the FPN and DMN (decreases), suggesting a dissociation between the unimodal and transmodal poles with regards to the

direction of regional functional displacements. Although 22q11.2DEL did not show significant differences in these particular networks, the direction of differences remained consistent with 16p11.2DEL. Taken together, our results point to a compression of the principal connectivity gradient, with a prominent contribution of the SMN regions preserved across the distinct neuropsychiatric CNVs.

**Figure 4. Network-based investigation of the principal gradient**



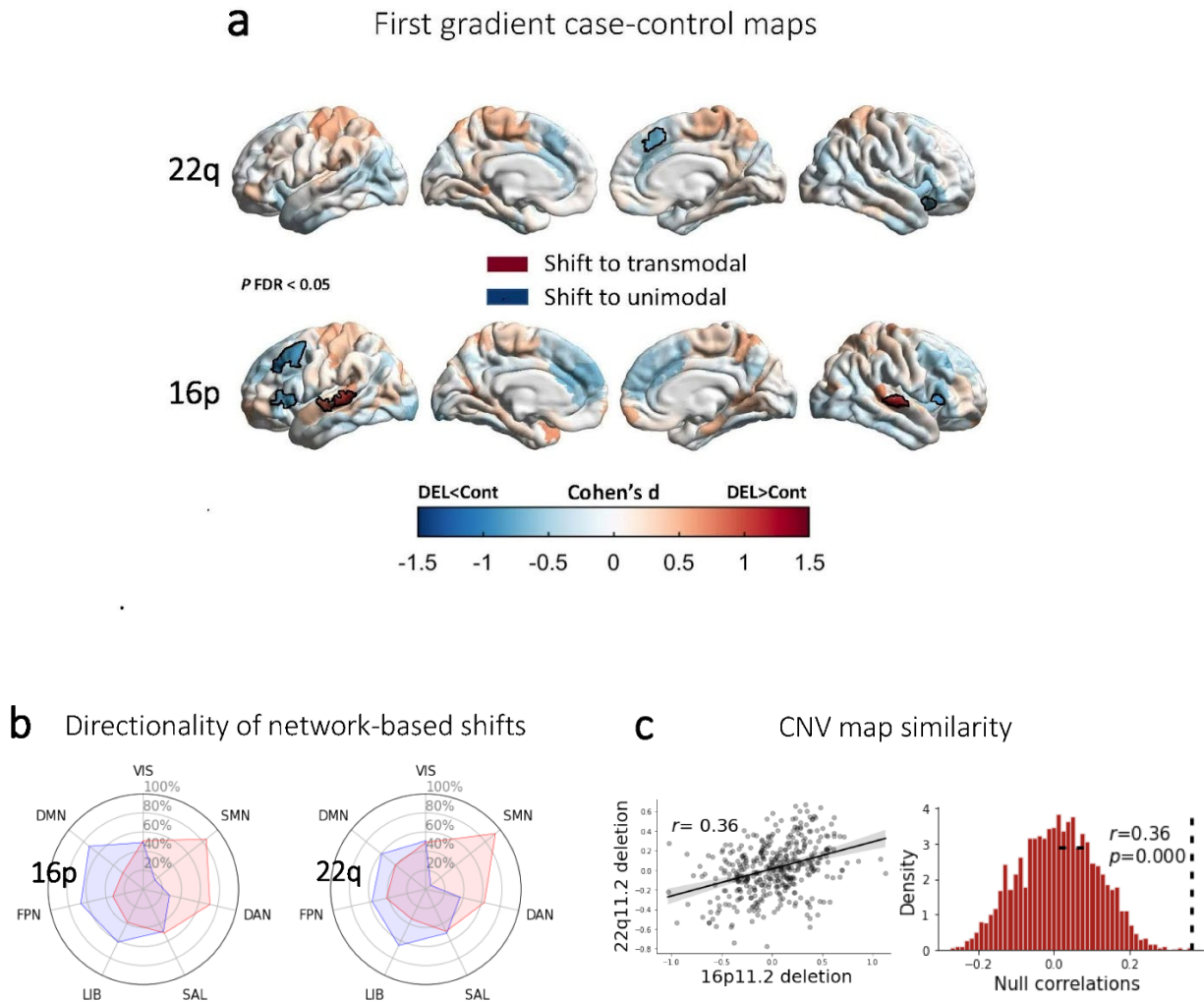
**Figure 4. Network-based investigation of the principal gradient.** Network decomposition of principal gradient values distributions following the Yeo seven canonical atlas. Each of the 400 Schaefer regions was assigned to one of the seven networks. ROIs: VIS (61), SMN (77), DAN (46), SAL (47), LIB (26), FPN (52), DMN (91). According to the cortical hierarchy hypothesis, lower ranked regions (SMN and VIS) form the unimodal pole, while higher ranked regions (FPN and DMN) form the transmodal pole. Black contour lines represent control distributions. We can appreciate deviations from the control range in SMN (increase) for both CNVs, and uniquely in the DAN (increase), FPN and DMN (decrease) for 16p11.2DEL. Group distribution differences were tested with a paired *t*-test, and FDR corrected  $*q < .05$ ,  $**q < .001$ . Arrows indicate the direction of the significant differences (i.e., direction of displacement) of the carrier group relative to controls.

### Alterations of the principal connectivity gradient in CNV carriers

Regional statistical comparison showed both deletion-type carriers exhibit regional alterations of the principal connectivity gradient (FDR  $q < .05$ ). The largest effects were associated with deletions of the 16p11.2 loci preferentially linked with ASD (Cohen's  $d = [-1.03, 1.13]$  compared to Cohen's  $d = [-0.77, 0.67]$  for 22q11.2) (**Fig 5a**). Investigation of similarity among effect-size brain statistical maps suggests a moderate convergence between deletions (Pearson  $r = .36$ ,  $p_{\text{spin}} < .001$ ) (**Fig 5c**). Such results point to shared spatial effects between CNVs. After FDR correction  $q < .05$ , 16p11.2DEL regions surviving FDR belonged to the SAL frontal operculum insula (decrease), CON insular prefrontal cortex (decrease), DMN temporal (increase) and SMN networks (increase). In 22q11.2DEL, significant divergences from controls were found in the transmodal portion of the gradient, more specifically in the medial posterior prefrontal (decrease) cortex and DMN temporal (decrease) (**Fig 5a**). Significant findings remained robust after nonparametric permutation testing ( $p < .05$ ).

We further investigated the overall spatial cortical distribution of effect-sizes which can inform general tendencies in disease-related functional displacement of communities in the gradient space. Summarizing regional effects with respect to the Yeo functional atlas, we were able to highlight a pattern preserved across deletions, showing a higher relative number of regions with increases in the sensorimotor (22q/16p : 95/84% of regions) and dorsal attentional networks (22q/16p: 63/72%), contrasting a majority of regions with decreases in limbic (22q/16p: 65/62%), frontoparietal control (22q/16p:57/67%) and default mode networks (22q/16p: 59/73%)(**Fig 5d**). Spatial distribution and effect-sizes were found to be consistent across different methodological decisions (e.g., with/without average connectivity strength regression). In summary, case-control analyses expose deficient macroscale sensorimotor-to-transmodal hierarchy in neuropsychiatric CNV carriers relative to healthy controls. Furthermore, both CNVs cause coordinated changes of the principal connectivity gradient.

**Figure 5. Regional statistical comparison of the principal functional gradient**



**Figure 5. Regional statistical comparison of the principal functional gradient.** a Case-control maps showing the differences in principal gradient values (in Cohen's  $d$ ) across the cortex, after regressing for sex, age, site, motion, and global signal. Red/blue indicates increases/decreases in gradient values which corresponds to shifts towards the transmodal/unimodal pole. Significance level set with FDR  $q < .05$ . Relative to the controls, both deletions exhibit significant alterations of the principal connectivity gradient which are highlighted by the black outline. b Relative number of Schaefer regions belonging to a particular Yeo network exhibiting positive (red) versus negative (blue) Cohen's  $d$  estimates. c Scatterplot showing the linear association between 22qDEL and 16pDEL case-control maps ( $r = .36$ ,  $p$  spin  $< .001$ ). The gray band around the regression line is showing the 95% confidence interval of the regression estimate calculated via bootstrapping.

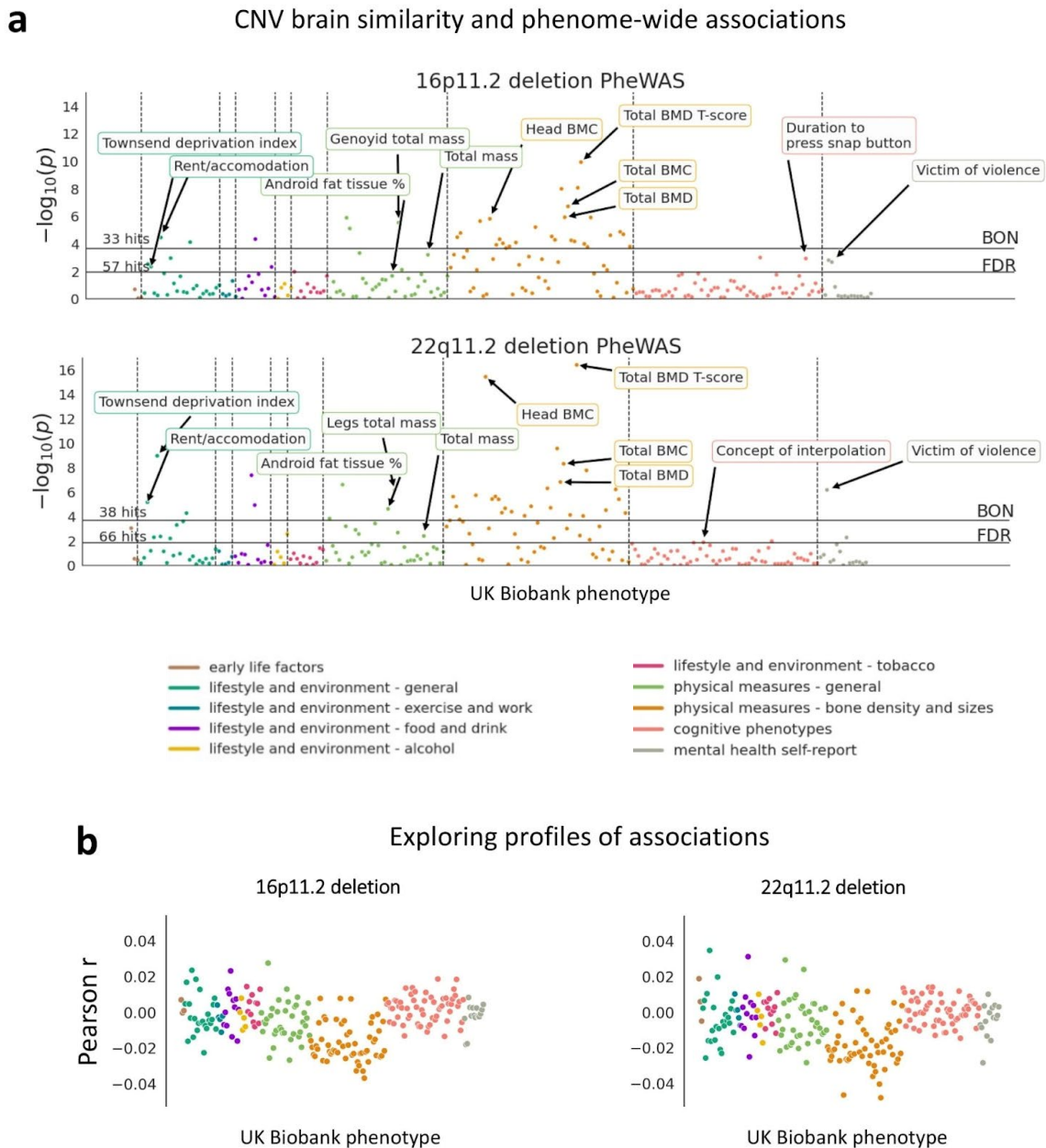
## **Unimodal to transmodal ranking is associated with functional displacement**

To further investigate this compression pattern with respect to the hypothesis of cortical hierarchy, we tested whether there was a linear correlation between sensorimotor-to-transmodal ranking and the group-level differences in gradient values (X: Hierarchical ranking, Y: DEL-CTL). We found a significant negative correlation value across the distinct deletions suggesting that on average (considering unimodal, multimodal and transmodal regions), increases in rank along the sensorimotor-to-transmodal axis are associated with reduced gradient scores in carriers relative to controls ( $r_{22q11DEL} = -.22$ ,  $p < .001$ ,  $r_{16p11DEL} = -.12$ ,  $p < .05$ ). This result statistically demonstrates the presence of a global compression of the gradient in deletion carriers.

## **CNV endophenotypes present phenome-wide associations in the UK Biobank population**

After comparing UK Biobank subject divergences against each genetic cortex profile using Pearson correlation, we performed a phenome-wide association study with 227 available phenotypes from the UK Biobank resource. Using Bonferroni correction, brain similarity to 22q11.2 deletion was found to be associated with 38 phenotypes (3 hits environment and lifestyle, 3 physical general, 27 physical bone density and size). In contrast, 16p11.2 similarity was associated with 33 phenotypes (5 hits environment and lifestyle, 4 hits physical general, 28 hits physical bone density and size, 1 self-reported mental health). The most prominent associations were related to the bone mineral density and content, body mass, and fat tissue measurements, and were almost identical across CNVs. The strongest brain-phenotype relationship observed was with total bone mass density (T-score), which is expressed in units of deviation from that of an average healthy adult (**Fig 6a**). Overall, negative correlations were observed in the physical bone density and size category, suggesting global bone mineral deficits in individuals with a neuroimaging profile resembling CNV carriers (**Fig 6b**). In summary, similarity to principal gradient compression patterns presented phenome-wide associations with numerous and rich human traits, especially related to anthropometric measurements.

**Figure 6. Principal gradient derived phenotypes and associations with 227 phenotypes in the general UK Biobank database**

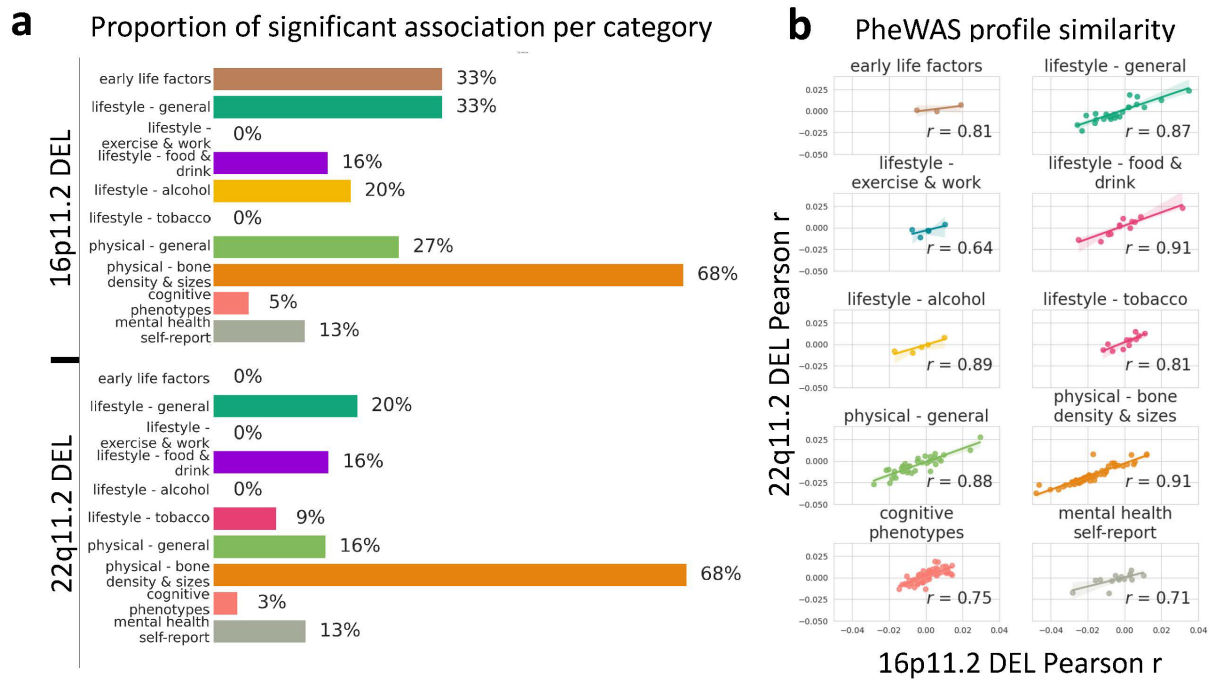


**Figure 6. Principal gradient derived phenotypes and associations with 227 phenotypes in the general UK Biobank database.** **a** Two separate Manhattan plots for each CNV relating 227 phenotypes spanning 10 defined phenotypic categories on the x-axis to principal gradient endophenotype expression in over 30,000 UK Biobank subjects. Colors indicate the 10 phenotypic categories. The significance of the univariate correlation with each endophenotype is

plotted vertically in units of  $-\log_{10}(p \text{ uncorrected})$ . Horizontal lines show significance-level thresholds for FDR and Bonferroni ( $p \text{ corrected} < .05$ ). BMD Bone mineral density, BMC Bone mineral content. **b** CNV profiles of association described with Pearson  $r$  correlation, measuring the strength of associations between the brain imaging phenotype and each of the 227 UK Biobank variables on the x-axis.

We summarized the phenotypic association profiles by domain calculating the proportion of significant associations per category. The highest relative number of associations was found in the physical bone density and size category (over 68%), physical—general (over 16%), and lifestyle categories (25%), **Fig.7c**. Analogous to our previous comparison of brain statistical maps, we examined the similarity of phenotypic profiles across CNVs. To this end, we calculated the Pearson correlation between each CNV PheWAS analysis, **Fig. 5d**. We found a high degree of phenotypic agreement between 16p11.2DEL and 22q11.2DEL ( $r = .89$ ). Decomposed per domain, between CNV agreement was highest in physical and lifestyle categories, and lowest in the cognitive and mental health self-report domains. Control analysis to address specificity shows significantly more phenotypic hits compared to the null distribution of 5,000 label-permuted gradient profiles ( $p < .05$ ). We also observed a higher degree of phenotypic convergence between the specific pairing 16p11.2DEL-22q11.2DEL compared to pairs of null models.

**Figure 7. CNV profiles of associations and phenotypic convergence**



**Figure 7. CNV profile of associations and phenotypic convergence.** **a** Percentage of significant associations (FDR corrected) per phenotypic category. Both CNVs are linked with multiple phenotypes across most categories but mainly display a high relative number of associations with physical bone density and sizes, lifestyle general and physical general phenotypes. **b** Scatterplot showing convergence between profiles of associations from the distinct CNVs. Strong correlations suggest that CNV endophenotypes are linked with similar UK Biobank phenotypes. The highest correlation strength is found in physical bone density and size and lifestyle food and drinks ( $r=.91$ ).

## Discussion

In this study, we aimed to provide the first gradient characterization of two well-known pathogenic variants, 16p11.2 and 22q11.2 deletions which confer high-risk for a range of neuropsychiatric disorders. In addition to replicating the sensorimotor-to-transmodal continuum established in prior work, we reported the first evidence of alterations in the macroscale sensorimotor-to-transmodal hierarchy in these genetic-disorders. More precisely, we highlighted a compressed cortical functional gradient in both CNV carrier type, suggesting reduced distance between the sensorimotor and transmodal systems of the cortex, with the primary contribution of SMN regions.

The sensorimotor-to-transmodal functional gradient of the cortex is a dominant organizing principle of the human adult brain that establishes throughout development. The maturation of this cortical pattern proceeds in a hierarchical fashion, with the sensory and motor cortices reaching mature positions early in childhood, and transmodal areas peaking later in adolescence (H. M. Dong et al., 2021; Sydnor et al., 2021). Over time, connectivity variations between lower-order and higher-order regions become more differentiated, a pattern thought to be essential shaping human complex cognition and in decreasing the interference of sensory inputs (H. M. Dong et al., 2021; Huntenburg et al., 2018; Margulies et al., 2016; Mesulam, 1998; Murphy et al., 2019; Sydnor et al., 2021). Numerous studies have revealed atypical growth and cortical maturation in 22q11.2 and 16p11.2 probands (Cardenas-de-la-Parra et al., 2019; Jalbrzikowski et al., 2022; Kunwar et al., 2012; Schaer et al., 2009; Urresti et al., 2021). Thus, high-risk mutational events pertaining to neurodevelopmental consequences may be altering the spatiotemporal unfolding of the macroscale principal functional gradient, resulting in incomplete differentiation. The prominent shifts of the SMN, and to a lesser extent of DMN and FPN



regions, could indicate critical developmental disruptions in the early stages and later-stages of the principal gradient formation, providing a plausible explanation for the temporal manifestation of symptoms associated with these disorders.

One core contribution of this study is the evidence for a shared neural basis across distinct profiles of vulnerabilities to neuropsychiatric disorders. By using a common space based on a fundamental biological dimension of the cortex, we were able to emphasize shared dysfunctions across two of the most frequent CNVs pertaining to neuropsychiatric consequences. Similar connectome hierarchy dysfunctions have been described in ASD, SCZ and, most recently, in major depressive disorder (D. Dong et al., 2021; Hong et al., 2019; Xia et al., 2022). Such findings of cross-disorder overlap are in line with a large body of evidence for comorbidities, common neurobiological substrates and shared etiology across mental illness (Goodkind et al., 2015; C. A. Moreau, C. R. Ching, et al., 2021; Moreau et al., 2020; Raznahan, Won, Glahn, & Jacquemont, 2022). Overall, these cortical patterns have been hypothesized to relate to atypical bottom-up and top-down information processing, accounting for both sensory and high-level cognitive deficits in patient populations (D. Dong et al., 2021; Hong et al., 2019; Murphy et al., 2019). Taken together, these findings could suggest the role of cortical compression in bringing general vulnerability to the human brain. Additional examinations of the principal connectivity gradient will be required to establish the transdiagnostic generalizability of these brain patterns. Moreover, how variations of this spatial layout drive inter-individual differences in clinical presentation (pleiotropy), while leading to a set of core neuropsychiatric symptoms will need further investigation.

Collectively, connectome-gradient analysis provides a parsimonious framework to advance our understanding of cortical functional dysfunction underlying vulnerabilities to neuropsychiatric disorders. Using compact descriptions of connectomes, we were able to provide a parsimonious framework to complement accounts from previous parcellation-based studies. Finally, leveraging a common space, seemingly discrepant functional disruptions associated with risk for different mental illnesses could be reconciled.

**CNV gradient endophenotypes are linked to complex human traits in the general population**

Apart from associations with neuropsychiatric and neurodevelopmental disorders, pathogenic CNV such as 16p11.2 and 22q11.2DEL have well recognized impacts on many ramifications of the body (e.g., endocrine, immune, nervous, cardiovascular). They have also been shown to reduce longevity in carriers (Aguirre, Rivas, & Priest, 2019; Auwerx et al., 2022; S. J. Chawner, Watson, & Owen, 2021; Crawford et al., 2019; Owen et al., 2018). Specifically, 22q11.2DEL and 16p11.2DEL have been linked to a range of physical abnormalities including obesity, diabetes, asthma, hypertension, shorter stature, macrocephaly, and microcephaly (Auwerx et al., 2022; Crawford et al., 2019; Jacquemont et al., 2011; Mace et al., 2017; McDonald-McGinn et al., 1997; Owen et al., 2018). Moreover, they have been associated with measures of deprivation, problems with employment, and reduced fertility (S. J. Chawner et al., 2021; Kendall et al., 2019; Mosheva et al., 2019; Stefansson et al., 2014). Thus, understanding how brain dysfunction interrelates to typical variation in human complex traits is fundamental to advancing our knowledge of rare genetic disorders. Nonetheless, there are currently no resources available for the health renderings of neuropsychiatric CNV endophenotypes. Small sample sizes and the lack of annotations have constituted major obstacles in relating neuroimaging patterns to phenotypic variations (Marek et al., 2022).

Lifting over derived CNV principal gradient profiles to ~30,000 UK Biobank participants, we provided the first evidence that CNV specific brain patterns describing compression of functional systems have implications for several traits in the general population (BON: over 33; FDR: over 56). Specifically, we found brain-phenome associations related to physical general, physical bone density and size, lifestyle, and self-reported mental health categories. In line with system-wide effects of neuropsychiatric CNVs, our brain-phenome association study layed out pleiotropic associations that go beyond cognitive or mental health domains. Interestingly, we found that populational variations relative to functional compression patterns were linked with a set of phenotypes impacted by neuropsychiatric CNVs. Indeed, we noted strong endophenotype associations with anthropomorphic traits primarily pointing to deficits in bone mineral content and density and increases in body fat percentage of arms, legs, and trunk. Likewise, CNV burden as well as specific neuropsychiatric CNV regions have been linked to anthropometric variability, including body mass index, waist-to-hip ratio, height, and fat distribution, with effects dominated by deletions (up to 5 folds compared to duplication) (Aguirre et al., 2019; Auwerx et al., 2022; S. J. Chawner et al., 2021; Crawford et al., 2019; Jacquemont et al., 2011; Mace et al., 2017).

Precisely, 16p11.2DEL and 22q11.2DEL are associated with shorter stature, physical growth retardation and obesity (Auwerx et al., 2022; Crawford et al., 2019; Jacquemont et al., 2011; Mace et al., 2017; McDonald-McGinn et al., 1997; Owen et al., 2018). Our findings support the perspective that brain abnormalities may be closely intertwined with the rest of the body. In addition, our study also lays out associations with lifestyle indicators such as *Townshend* deprivation index and accommodation situation, also described in previous work (Kendall et al., 2019). Thus, the observed brain-phenome associations in the general population are coherent with a vast literature investigating more direct links between 16p11.2DEL and 22q11.2DEL, and the phenome.

Finally, a core finding of this study is the high degree of phenotypic alignment between the distinct CNVs. Both specific compression patterns are linked with almost identical phenotypic profiles of associations. In addition, both CNVs compression patterns presented a higher account of phenotypic hits compared to null models, hinting to the clinical relevance of these endophenotypes. These results raise the possibility for latent dimensions of associations between sets of traits and specific-disease brain patterns in the general population. Although requiring further investigation, it is plausible that 22q11.2DEL and 16p11.2DEL present extreme cases of endophenotype-phenome covariance that extend along a normal continuum.

In summary, applying gradient analysis to the human connectome, our study proposes a novel substrate to explain the cognitive vulnerability observed in neuropsychiatric CNV carriers, i.e., a compression of the sensorimotor-to-transmodal cortical hierarchy organization. Further studies will be required to establish the generalizability, and transdiagnostic specificity of this cortical profile, as well as their implications for human cognition. By transferring these endophenotypes to the UK Biobank cohort, we found pleiotropic associations in line with traits known to be impacted by 22q11.2DEL and 16p11.2DEL. Overall, this study contributes to unraveling the complex links between the genome, brain, and the phenome.

## **Limitations**

The limited availability of CNV samples renders results difficult to replicate. Although methodological decisions including thresholding and parcellation result in stable direction of effects within the same study, they were shown to have considerable impacts on Cohen's  $d$

strength (Hong et al., 2019). Thus, interpretation and cross-disorder comparison with the literature should be made cautiously. While this study has exclusively focused on the principal axis of connectivity variance differentiating unimodal from transmodal networks, several other cortical gradients may be important in characterizing neuropsychiatric CNV populations. In particular, the second gradient which distinguishes between the sensorimotor and visual networks showed dysfunctions in SCZ, hinting at potential differences beyond the principal gradient (D. Dong et al., 2021). Although our study addresses several methodological decisions, other common pathologies in these patient populations may mediate the effects of 22q11.2DEL and 16p11.2DEL on the cortical principal functional gradient. Finally, confound removal is intrinsically challenging for the PheWAS. This is due to measures having biologically interesting associations with imaging endophenotypes, all the while acting as imaging confounds (K. L. Miller et al., 2016). For instance, controlling for average brain connectivity strength in our study lead to reduced brain-phenome signal in the physical trait category by up to 8 folds (in units of  $p(\log-10)$ ). While it may be a valid rationale for de-confounding group effects, such procedures may be removing essential information on how physical variations are related to neurobiological substrates.

### **Data, code, and availability**

The preprocessing NIAK software is freely available (<https://github.com/SIMEXP/niak>). The code for connectome gradient analysis is openly available via the BrainSpace Toolbox (<http://brainspace.readthedocs.io>) (Vos de Wael et al., 2020). Statistical comparison was run with the CNVFC module available via the SIMEXP organization Github [https://github.com/surchs/Neuropsychiatric\\_CNV\\_code\\_supplement](https://github.com/surchs/Neuropsychiatric_CNV_code_supplement). Additional code for figures, beta maps and phenome-wide association study in the UK Biobank can be found in the repository CNV\_Gradient\_Analysis. The preprocessing pipelines for the UK Biobank phenotypic data are available at <https://github.com/MRCIEU/PHEASANT> (Millard et al., 2018); <https://git.fmrib.ox.ac.uk/fsl/funpack/>. The imaging and clinical data was made available via request to the corresponding groups and needs the written permission of the authors and clearance from the relevant institutional review boards.

## References

- Aguirre, M., Rivas, M. A., & Priest, J. (2019). Phenome-wide Burden of Copy-Number Variation in the UK Biobank. *Am J Hum Genet*, *105*(2), 373-383. doi:10.1016/j.ajhg.2019.07.001
- Alexander-Bloch, A., Huguet, G., Schultz, L. M., Huffnagle, N., Jacquemont, S., Seidlitz, J., . . . Glessner, J. (2022). Copy Number Variant Risk Scores Associated With Cognition, Psychopathology, and Brain Structure in Youths in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *JAMA Psychiatry*, *79*(7), 699-709. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.1017
- Auwerx, C., Lepamets, M., Sadler, M. C., Patxot, M., Stojanov, M., Baud, D., . . . Kutalik, Z. (2022). The individual and global impact of copy-number variants on complex human traits. *Am J Hum Genet*, *109*(4), 647-668. doi:10.1016/j.ajhg.2022.02.010
- Bai, Y. Y., Zhang, H. J., Li, Z. L., Wang, S. H., Li, Y. L., You, Y., . . . Zhang, J. W. (2019). [Abnormal functional connectivity between sublateral dorsal nucleus and the motor cortex in Parkinson's disease with rapid-eye-movement sleep behavior disorder]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, *99*(13), 993-997. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.13.007
- Bertero, A., Liska, A., Pagani, M., Parolisi, R., Masferrer, M. E., Gritti, M., . . . Gozzi, A. (2018). Autism-associated 16p11.2 microdeletion impairs prefrontal functional connectivity in mouse and human. *Brain*, *141*(7), 2055-2065. doi:10.1093/brain/awy111
- Biswal, B. B., Van Kylen, J., & Hyde, J. S. (1997). Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed*, *10*(4-5), 165-170. doi:10.1002/(sici)1099-1492(199706/08)10:4/5<165::aid-nbm454>3.0.co;2-7
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*, *10*(3), 186-198. doi:10.1038/nrn2575
- Cardenas-de-la-Parra, A., Martin-Brevet, S., Moreau, C., Rodriguez-Herreros, B., Fonov, V. S., Maillard, A. M., . . . Collins, D. L. (2019). Developmental trajectories of neuroanatomical

- alterations associated with the 16p11.2 Copy Number Variations. *Neuroimage*, 203, 116155. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.116155
- Cascio, C. J. (2010). Somatosensory processing in neurodevelopmental disorders. *J Neurodev Disord*, 2(2), 62-69. doi:10.1007/s11689-010-9046-3
- Chawner, S. J., Watson, C. J., & Owen, M. J. (2021). Clinical evaluation of patients with a neuropsychiatric risk copy number variant. *Curr Opin Genet Dev*, 68, 26-34. doi:10.1016/j.gde.2020.12.012
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Wendt, G. J., Turski, P. A., Moritz, C. H., . . . Meyerand, M. E. (2000). Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 21(9), 1636-1644. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11039342>
- Crawford, K., Bracher-Smith, M., Owen, D., Kendall, K. M., Rees, E., Pardinas, A. F., . . . Kirov, G. (2019). Medical consequences of pathogenic CNVs in adults: analysis of the UK Biobank. *J Med Genet*, 56(3), 131-138. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105477
- Dong, D., Yao, D., Wang, Y., Hong, S. J., Genon, S., Xin, F., . . . Luo, C. (2021). Compressed sensorimotor-to-transmodal hierarchical organization in schizophrenia. *Psychol Med*, 1-14. doi:10.1017/S0033291721002129
- Dong, H. M., Margulies, D. S., Zuo, X. N., & Holmes, A. J. (2021). Shifting gradients of macroscale cortical organization mark the transition from childhood to adolescence. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 118(28). doi:10.1073/pnas.2024448118
- Geschwind, D. H., & Flint, J. (2015). Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science*, 349(6255), 1489-1494. doi:10.1126/science.aaa8954
- Girirajan, S., Campbell, C. D., & Eichler, E. E. (2011). Human copy number variation and complex genetic disease. *Annu Rev Genet*, 45, 203-226. doi:10.1146/annurev-genet-102209-163544
- Goodkind, M., Eickhoff, S. B., Oathes, D. J., Jiang, Y., Chang, A., Jones-Hagata, L. B., . . . Etkin, A. (2015). Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 305-315. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2206
- Guell, X. (2021). Functional Gradients of the Cerebellum: a Review of Practical Applications. *Cerebellum*. doi:10.1007/s12311-021-01342-8
- Hong, S. J., Vos de Wael, R., Bethlehem, R. A. I., Lariviere, S., Paquola, C., Valk, S. L., . . . Bernhardt, B. C. (2019). Atypical functional connectome hierarchy in autism. *Nat Commun*, 10(1), 1022. doi:10.1038/s41467-019-08944-1
- Hong, S. J., Xu, T., Nikolaidis, A., Smallwood, J., Margulies, D. S., Bernhardt, B., . . . Milham, M. P. (2020). Toward a connectivity gradient-based framework for reproducible biomarker discovery. *Neuroimage*, 223, 117322. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.117322

- Huguet, G., Schramm, C., Douard, E., Jiang, L., Labbe, A., Tihy, F., . . . Consortium, I. (2018). Measuring and Estimating the Effect Sizes of Copy Number Variants on General Intelligence in Community-Based Samples. *JAMA Psychiatry*, *75*(5), 447-457. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.0039
- Huntenburg, J. M., Bazin, P. L., & Margulies, D. S. (2018). Large-Scale Gradients in Human Cortical Organization. *Trends Cogn Sci*, *22*(1), 21-31. doi:10.1016/j.tics.2017.11.002
- Jacquemont, S., Reymond, A., Zufferey, F., Harewood, L., Walters, R. G., Kutalik, Z., . . . Froguel, P. (2011). Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus. *Nature*, *478*(7367), 97-102. doi:10.1038/nature10406
- Jalbrzikowski, M., Lin, A., Vajdi, A., Grigoryan, V., Kushan, L., Ching, C. R. K., . . . Bearden, C. E. (2022). Longitudinal trajectories of cortical development in 22q11.2 copy number variants and typically developing controls. *Mol Psychiatry*. doi:10.1038/s41380-022-01681-w
- Kendall, K. M., Bracher-Smith, M., Fitzpatrick, H., Lynham, A., Rees, E., Escott-Price, V., . . . Kirov, G. (2019). Cognitive performance and functional outcomes of carriers of pathogenic copy number variants: analysis of the UK Biobank. *Br J Psychiatry*, *214*(5), 297-304. doi:10.1192/bjp.2018.301
- Kopal, J., Kumar, K., Saltoun, K., Modenato, C., Moreau, C. A., Martin-Brevet, S., . . . Bzdok, D. (2022). Rare CNVs and phenome-wide profiling: a tale of brain-structural divergence and phenotypical convergence. 2022.2004.2023.489093. doi:10.1101/2022.04.23.489093 %J bioRxiv
- Kunwar, A., Ramanathan, S., Nelson, J., Antshel, K. M., Fremont, W., Higgins, A. M., . . . Kates, W. R. (2012). Cortical gyrification in velo-cardio-facial (22q11.2 deletion) syndrome: a longitudinal study. *Schizophr Res*, *137*(1-3), 20-25. doi:10.1016/j.schres.2012.01.032
- Little, L. M., Dean, E., Tomchek, S., & Dunn, W. (2018). Sensory Processing Patterns in Autism, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, and Typical Development. *Phys Occup Ther Pediatr*, *38*(3), 243-254. doi:10.1080/01942638.2017.1390809
- Mace, A., Tuke, M. A., Deelen, P., Kristiansson, K., Mattsson, H., Noukas, M., . . . Kutalik, Z. (2017). CNV-association meta-analysis in 191,161 European adults reveals new loci associated with anthropometric traits. *Nat Commun*, *8*(1), 744. doi:10.1038/s41467-017-00556-x
- Marek, S., Tervo-Clemmens, B., Calabro, F. J., Montez, D. F., Kay, B. P., Hatoum, A. S., . . . Dosenbach, N. U. F. (2022). Reproducible brain-wide association studies require thousands of individuals. *Nature*, *603*(7902), 654-660. doi:10.1038/s41586-022-04492-9
- Margulies, D. S., Ghosh, S. S., Goulas, A., Falkiewicz, M., Huntenburg, J. M., Langs, G., . . . Smallwood, J. (2016). Situating the default-mode network along a principal gradient of

- macroscale cortical organization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113(44), 12574-12579. doi:10.1073/pnas.1608282113
- Marshall, C. R., Howrigan, D. P., Merico, D., Thiruvahindrapuram, B., Wu, W., Greer, D. S., . . . Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics, C. (2017). Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet*, 49(1), 27-35. doi:10.1038/ng.3725
- Mattiaccio, L. M., Coman, I. L., Schreiner, M. J., Antshel, K. M., Fremont, W. P., Bearden, C. E., & Kates, W. R. (2016). Atypical functional connectivity in resting-state networks of individuals with 22q11.2 deletion syndrome: associations with neurocognitive and psychiatric functioning. *J Neurodev Disord*, 8, 2. doi:10.1186/s11689-016-9135-z
- Mattiaccio, L. M., Coman, I. L., Thompson, C. A., Fremont, W. P., Antshel, K. M., & Kates, W. R. (2018). Frontal dysconnectivity in 22q11.2 deletion syndrome: an atlas-based functional connectivity analysis. *Behav Brain Funct*, 14(1), 2. doi:10.1186/s12993-018-0134-y
- McDonald-McGinn, D. M., LaRossa, D., Goldmuntz, E., Sullivan, K., Eicher, P., Gerdes, M., . . . Zackai, E. H. (1997). The 22q11.2 deletion: screening, diagnostic workup, and outcome of results; report on 181 patients. *Genet Test*, 1(2), 99-108. doi:10.1089/gte.1997.1.99
- McKeown, B., Strawson, W. H., Wang, H. T., Karapanagiotidis, T., Vos de Wael, R., Benkarim, O., . . . Smallwood, J. (2020). The relationship between individual variation in macroscale functional gradients and distinct aspects of ongoing thought. *Neuroimage*, 220, 117072. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.117072
- Mesulam, M. M. (1998). From sensation to cognition. *Brain*, 121 ( Pt 6), 1013-1052. doi:10.1093/brain/121.6.1013
- Millan, M. J., Agid, Y., Brune, M., Bullmore, E. T., Carter, C. S., Clayton, N. S., . . . Young, L. J. (2012). Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 11(2), 141-168. doi:10.1038/nrd3628
- Millard, L. A. C., Davies, N. M., Gaunt, T. R., Davey Smith, G., & Tilling, K. (2018). Software Application Profile: PHESANT: a tool for performing automated phenome scans in UK Biobank. *Int J Epidemiol*, 47(1), 29-35. doi:10.1093/ije/dyx204
- Miller, K. L., Alfaro-Almagro, F., Bangerter, N. K., Thomas, D. L., Yacoub, E., Xu, J., . . . Smith, S. M. (2016). Multimodal population brain imaging in the UK Biobank prospective epidemiological study. *Nat Neurosci*, 19(11), 1523-1536. doi:10.1038/nn.4393
- Moreau, C. A., Ching, C. R., Kumar, K., Jacquemont, S., & Bearden, C. E. (2021). Structural and functional brain alterations revealed by neuroimaging in CNV carriers. *Curr Opin Genet Dev*, 68, 88-98. doi:10.1016/j.gde.2021.03.002



- Moreau, C. A., Urchs, S. G. W., Kuldeep, K., Orban, P., Schramm, C., Dumas, G., . . . Jacquemont, S. (2020). Mutations associated with neuropsychiatric conditions delineate functional brain connectivity dimensions contributing to autism and schizophrenia. *Nat Commun*, *11*(1), 5272. doi:10.1038/s41467-020-18997-2
- Moreno-De-Luca, D., Sanders, S. J., Willsey, A. J., Mulle, J. G., Lowe, J. K., Geschwind, D. H., . . . Ledbetter, D. H. (2013). Using large clinical data sets to infer pathogenicity for rare copy number variants in autism cohorts. *Mol Psychiatry*, *18*(10), 1090-1095. doi:10.1038/mp.2012.138
- Morrison, S., Chawner, S., van Amelsvoort, T., Swillen, A., Vingerhoets, C., Vergaelen, E., . . . van den Bree, M. B. M. (2020). Cognitive deficits in childhood, adolescence and adulthood in 22q11.2 deletion syndrome and association with psychopathology. *Transl Psychiatry*, *10*(1), 53. doi:10.1038/s41398-020-0736-7
- Morrow, E. M. (2010). Genomic copy number variation in disorders of cognitive development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *49*(11), 1091-1104. doi:10.1016/j.jaac.2010.08.009
- Mosheva, M., Pouillard, V., Fishman, Y., Dubourg, L., Sofrin-Frumer, D., Serur, Y., . . . Schneider, M. (2019). Education and employment trajectories from childhood to adulthood in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, *28*(1), 31-42. doi:10.1007/s00787-018-1184-2
- Murphy, C., Jefferies, E., Rueschemeyer, S. A., Sormaz, M., Wang, H. T., Margulies, D. S., & Smallwood, J. (2018). Distant from input: Evidence of regions within the default mode network supporting perceptually-decoupled and conceptually-guided cognition. *Neuroimage*, *171*, 393-401. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.01.017
- Murphy, C., Wang, H. T., Konu, D., Lowndes, R., Margulies, D. S., Jefferies, E., & Smallwood, J. (2019). Modes of operation: A topographic neural gradient supporting stimulus dependent and independent cognition. *Neuroimage*, *186*, 487-496. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.11.009
- Niarchou, M., Chawner, S., Doherty, J. L., Maillard, A. M., Jacquemont, S., Chung, W. K., . . . Bree, M. (2019). Psychiatric disorders in children with 16p11.2 deletion and duplication. *Transl Psychiatry*, *9*(1), 8. doi:10.1038/s41398-018-0339-8
- Owen, D., Bracher-Smith, M., Kendall, K. M., Rees, E., Einon, M., Escott-Price, V., . . . Kirov, G. (2018). Effects of pathogenic CNVs on physical traits in participants of the UK Biobank. *BMC Genomics*, *19*(1), 867. doi:10.1186/s12864-018-5292-7
- Raznahan, A., Won, H., Glahn, D. C., & Jacquemont, S. (2022). Convergence and Divergence of Rare Genetic Disorders on Brain Phenotypes: A Review. *JAMA Psychiatry*. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.1450
- Rees, E., & Kirov, G. (2021). Copy number variation and neuropsychiatric illness. *Curr Opin Genet Dev*, *68*, 57-63. doi:10.1016/j.gde.2021.02.014

- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, 52(3), 1059-1069. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.003
- Sanders, S. J., He, X., Willsey, A. J., Ercan-Sencicek, A. G., Samocha, K. E., Cicek, A. E., . . . State, M. W. (2015). Insights into Autism Spectrum Disorder Genomic Architecture and Biology from 71 Risk Loci. *Neuron*, 87(6), 1215-1233. doi:10.1016/j.neuron.2015.09.016
- Sanders, S. J., Sahin, M., Hostyk, J., Thurm, A., Jacquemont, S., Avillach, P., . . . Bearden, C. E. (2019). A framework for the investigation of rare genetic disorders in neuropsychiatry. *Nat Med*, 25(10), 1477-1487. doi:10.1038/s41591-019-0581-5
- Savignac, C., Villeneuve, S., Badhwar, A., Saltoun, K., Shafighi, K., Zajner, C., . . . Bzdok, D. (2022). *APOE*  $\epsilon 2$  vs *APOE*  $\epsilon 4$  dosage shows sex-specific links to hippocampus-default network subregion co-variation. 2022.2003.2015.484482. doi:10.1101/2022.03.15.484482 %J bioRxiv
- Schaefer, A., Kong, R., Gordon, E. M., Laumann, T. O., Zuo, X. N., Holmes, A. J., . . . Yeo, B. T. T. (2018). Local-Global Parcellation of the Human Cerebral Cortex from Intrinsic Functional Connectivity MRI. *Cereb Cortex*, 28(9), 3095-3114. doi:10.1093/cercor/bhx179
- Schaer, M., Debbane, M., Bach Cuadra, M., Ottet, M. C., Glaser, B., Thiran, J. P., & Eliez, S. (2009). Deviant trajectories of cortical maturation in 22q11.2 deletion syndrome (22q11DS): a cross-sectional and longitudinal study. *Schizophr Res*, 115(2-3), 182-190. doi:10.1016/j.schres.2009.09.016
- Schleifer, C., Lin, A., Kushan, L., Ji, J. L., Yang, G., Bearden, C. E., & Anticevic, A. (2019). Dissociable Disruptions in Thalamic and Hippocampal Resting-State Functional Connectivity in Youth with 22q11.2 Deletions. *J Neurosci*, 39(7), 1301-1319. doi:10.1523/JNEUROSCI.3470-17.2018
- Schreiner, M., Forsyth, J. K., Karlsgodt, K. H., Anderson, A. E., Hirsh, N., Kushan, L., . . . Bearden, C. E. (2017). Intrinsic Connectivity Network-Based Classification and Detection of Psychotic Symptoms in Youth With 22q11.2 Deletions. *Cereb Cortex*, 27(6), 3294-3306. doi:10.1093/cercor/bhx076
- Shmuel, A., & Leopold, D. A. (2008). Neuronal correlates of spontaneous fluctuations in fMRI signals in monkey visual cortex: Implications for functional connectivity at rest. *Hum Brain Mapp*, 29(7), 751-761. doi:10.1002/hbm.20580
- Stefansson, H., Meyer-Lindenberg, A., Steinberg, S., Magnusdottir, B., Morgen, K., Arnarsdottir, S., . . . Stefansson, K. (2014). CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature*, 505(7483), 361-366. doi:10.1038/nature12818
- Sudlow, C., Gallacher, J., Allen, N., Beral, V., Burton, P., Danesh, J., . . . Collins, R. (2015). UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex

- diseases of middle and old age. *PLoS Med*, 12(3), e1001779. doi:10.1371/journal.pmed.1001779
- Sullivan, P. F., & Geschwind, D. H. (2019). Defining the Genetic, Genomic, Cellular, and Diagnostic Architectures of Psychiatric Disorders. *Cell*, 177(1), 162-183. doi:10.1016/j.cell.2019.01.015
- Sydnor, V. J., Larsen, B., Bassett, D. S., Alexander-Bloch, A., Fair, D. A., Liston, C., . . . Satterthwaite, T. D. (2021). Neurodevelopment of the association cortices: Patterns, mechanisms, and implications for psychopathology. *Neuron*, 109(18), 2820-2846. doi:10.1016/j.neuron.2021.06.016
- Urresti, J., Zhang, P., Moran-Losada, P., Yu, N. K., Negraes, P. D., Trujillo, C. A., . . . Iakoucheva, L. M. (2021). Correction: Cortical organoids model early brain development disrupted by 16p11.2 copy number variants in autism. *Mol Psychiatry*, 26(12), 7581. doi:10.1038/s41380-021-01289-6
- van den Heuvel, M. P., & Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol*, 20(8), 519-534. doi:10.1016/j.euroneuro.2010.03.008
- Vigo, D., Thornicroft, G., & Atun, R. (2016). Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry*, 3(2), 171-178. doi:10.1016/S2215-0366(15)00505-2
- Vos de Wael, R., Benkarim, O., Paquola, C., Lariviere, S., Royer, J., Tavakol, S., . . . Bernhardt, B. C. (2020). BrainSpace: a toolbox for the analysis of macroscale gradients in neuroimaging and connectomics datasets. *Commun Biol*, 3(1), 103. doi:10.1038/s42003-020-0794-7
- Xia, M., Liu, J., Mechelli, A., Sun, X., Ma, Q., Wang, X., . . . He, Y. (2022). Connectome gradient dysfunction in major depression and its association with gene expression profiles and treatment outcomes. *Mol Psychiatry*, 27(3), 1384-1393. doi:10.1038/s41380-022-01519-5
- Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., . . . Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, 106(3), 1125-1165. doi:10.1152/jn.00338.2011

## Discussion générale

Dans cette étude, nous avons présenté la première caractérisation du gradient sensorimoteur à transmodal du cortex pour les délétions 16p11.2 et 22q11.2, qui confèrent un risque élevé pour une gamme de troubles neuropsychiatriques. Exploitant les récentes méthodes d'analyse par gradient appliqué au connectome humain, nous avons tout d'abord répliqué le continuum fonctionnel principal décrit chez l'adulte humain, progressant des régions sensorimotrices vers les régions transmodales (Huntenburg et al., 2018; Margulies et al., 2016). Au moyen d'une étude cas-contrôle, nous avons ensuite mis en évidence des perturbations de cette hiérarchie corticale chez les porteurs de CNV relativement aux contrôles, confirmant ainsi notre hypothèse initiale. Sommairement, ces perturbations indiquaient un profil de compression cortical, soit une différenciation réduite entre les systèmes sensorimoteurs et transmodaux du cortex. Bien qu'exacerbé dans le cas du 16p11.2DEL, ce profil était observé de manière consistante dans les deux désordres génétiques rares : la compression était surtout guidée par les régions du SMN, suivi des régions du FPN et du DMN.

Le gradient fonctionnel sensorimoteur à transmodal du cortex constitue un axe fondamental de l'organisation du cerveau chez l'humain adulte. Chez les enfants, le gradient de connectivité principal est plutôt ancré dans le cortex unimodal, décrivant un axe dominant de variations des régions SMN vers celles visuelles. Avec le développement, la coordination de plusieurs événements neurobiologiques vient accentuer les variations des profils de connectivité fonctionnelle, marquant alors une opposition principale entre les régions unimodales à celles transmodales dont l'extrémité correspond au DMN (H. M. Dong et al., 2021; Sydnor et al., 2021). Coïncidant avec l'apparition des facultés de haut niveau, cette différenciation progressive des systèmes fonctionnels a été proposée à maintes occasions comme étant primordiale dans le

façonnement de la cognition complexe humaine, et afin de diminuer l'interférence des entrées sensorielles (H. M. Dong et al., 2021; Huntenburg et al., 2018; Margulies et al., 2016; Mesulam, 1998; Murphy et al., 2019; Sydnor et al., 2021). Parallèlement, il a été relevé que la maturation fonctionnelle des régions corticales s'effectue de manière non uniforme, suivant la logique spatiale de hiérarchie du gradient sensorimoteur à transmodal. En effet, les réseaux du pôle sensorimoteur (VIS-SMN) atteignent la maturité précocement, alors que ceux situés vers le pôle transmodal (FPN-DMN) se raffinent plus tardivement, à l'adolescence (H. M. Dong et al., 2021; Sydnor et al., 2021). Plusieurs études relèvent une maturation corticale anormale chez les porteurs de 16p11.2DEL et 22q11.2DEL (Cardenas-de-la-Parra et al., 2019; Jalbrzikowski et al., 2022; Kunwar et al., 2012; Schaer et al., 2009; Urresti et al., 2021). Dès lors, nous proposons que ces événements mutationnels à haut risque compromettent les processus neurodéveloppementaux qui sous-tendent la différenciation fonctionnelle entre les systèmes unimodaux et transmodaux du cortex. Le déplacement plus marqué des régions du SMN dans l'espace gradient pourrait indiquer des perturbations tôt dans le développement, fournissant alors une explication pour les manifestations cognitives précoces associées à ces deux désordres génétiques rares.

L'une des contributions de cette étude est l'ajout d'évidences en faveur de bases neurobiologiques communes à travers des profils distincts de vulnérabilité aux troubles neuropsychiatriques. En employant un espace commun qui s'appuie sur des coordonnées biologiques fondamentales du cortex, nous parvenons à accentuer un principe de réorganisation fonctionnelle macroscopique commun à deux des CNV neuropsychiatriques, c.-à-d. un profil de compression cortical des systèmes sensorimoteurs et transmodaux. Ainsi, nos résultats supportent l'idée selon laquelle il existerait un point d'alignement intermédiaire entre le génome et le phénomène pour des facteurs de risque génétiques disparates. Nous proposons que cette

convergence neurobiologique contribue à expliquer le recoupement symptomatique observé entre le 22q11.2DEL et le 16p11.2DEL, et possiblement avec d'autres CNV neuropsychiatriques rares (Jacquemont et al., 2022; Rees & Kirov, 2021; Sanders et al., 2019). De manière intrigante, nous rapportons un profil de compression corticale ayant été décrit dans le TSA, la SCZ et dans le trouble dépressif majeur (D. Dong et al., 2021; Hong et al., 2019; Xia et al., 2022). Dans la SCZ, cette compression impliquait surtout le SMN, puis le FPN, alors que dans le TSA, la contribution provenait principalement du DMN, suivi du SMN (D. Dong et al., 2021; Hong et al., 2019). Pris ensemble, ces résultats pourraient suggérer le rôle de la compression des systèmes fonctionnels relativement à l'axe sensorimoteur à transmodal dans le façonnement d'une vulnérabilité cognitive générale. Une telle hypothèse s'inscrirait en ligne avec plusieurs évidences de comorbidités, de substrats neurobiologiques communs et d'étiologie partagée entre maladies mentales (Carroll & Owen, 2009; Goodkind et al., 2015; Modenato et al., 2021; C. A. Moreau, C. R. Ching, et al., 2021; Moreau et al., 2020; Raznahan et al., 2022; Sonderby et al., 2022). Quant à leurs effets sur la cognition, ces profils de compression ont jusque lors été proposés comme dérégulant le traitement de l'information *top-down* et *bottom-up*, expliquant les déficits sensoriels et cognitifs reliés à la cognition de haut niveau dans les populations de patients (D. Dong et al., 2021; Hong et al., 2019; Murphy et al., 2019). Des études additionnelles seront nécessaires pour établir la généralisabilité transdiagnostique de ces profils corticaux. De plus, il sera requis d'approfondir la manière dont les variations des dispositions spatiales entraînent des différences interindividuelles dans la présentation cognitive (pléiotropie), tout en conduisant à des ensembles de symptômes neuropsychiatriques partagés.

En résumé, l'analyse par gradient du connectome humain fournit un cadre parcimonieux pour relever des endophénotypes aidant à notre compréhension de la vulnérabilité du cerveau aux

troubles neuropsychiatriques. En utilisant des représentations compactes du connectome humain, nous sommes parvenus à des descriptions simplifiées des changements fonctionnels. Enfin, en tirant parti du gradient principal sensorimoteur à transmodal comme espace commun, les changements fonctionnels associés à différents profils de risque cognitifs ont pu être réconciliés sous une même description, c.-à-d. compression corticale. Notre étude apporte des évidences supplémentaires soutenant que le risque cognitif dans ces populations cliniques pourrait être attribuable à une réorganisation macroscopique des réseaux fonctionnels du cerveau. De plus, elle ouvre de nouvelles pistes à explorer pour comprendre les mécanismes par lesquels plusieurs conditions à première vue disparates sont dans les faits hautement comorbides.

### **Étude exploratoire : Associations des endophénotypes génétiques avec plusieurs traits complexes humains**

Outre leurs associations avec des troubles neuropsychiatriques et neurodéveloppementaux, les CNV neuropsychiatriques entraînent des conséquences sur plusieurs ramifications du corps humain (e.g., les systèmes endocrinien, immunitaire, nerveux, cardiovasculaire). Ils sont par ailleurs associés à une longévité réduite. (Aguirre et al., 2019; Auwerx et al., 2022; S. J. Chawner et al., 2021; Crawford et al., 2019; Owen et al., 2018) En particulier, le 22q11.2DEL et le 16p11.2DEL ont été liés à une série d'anomalies physique dont l'obésité, le diabète, l'asthme, l'hypertension, une plus petite taille, la macrocéphalie et la microcéphalie (Auwerx et al., 2022; Crawford et al., 2019; Jacquemont et al., 2011; Mace et al., 2017; McDonald-McGinn et al., 1997; Owen et al., 2018). Les porteurs ont aussi pu être associés à des mesures de déprivations, des problèmes scolaires et avec l'emploi, et une fécondité réduite (S. J. Chawner et al., 2021; Kendall et al., 2019; Mosheva et al., 2019; Stefansson et al., 2014). Il y a donc un grand intérêt à comprendre comment la réorganisation du cerveau induite par de

telles mutations est liée aux variations de plusieurs traits complexes humains. Ceci constitue une étape primordiale pour l'avancement des connaissances médicales sur ces maladies génétiques rares. Néanmoins, à notre connaissance, il n'existe actuellement aucune ressource endophénotype-phénotype pour le 16p11.2DEL et le 22q11.2DEL couvrant un large éventail de mesures qui ne soit de la cognition. La petite taille des échantillons et le manque d'annotations constituent des obstacles majeurs à la mise en relation des profils de neuro-imagerie avec les variations phénotypiques dans de telles populations (Marek et al., 2022).

Afin de contourner ces limitations, notre étude a employé une stratégie analytique pour transférer les endophénotypes extraits dans les populations génétiques vers ~30 000 participants du UK Biobank (Kopal et al., 2022; Moreau et al., 2020). Par le biais de ce transfert, nous démontrons pour la première fois que les profils de compression des systèmes fonctionnels spécifiquement induits par des CNV neuropsychiatriques détiennent des implications pléiotropiques pour plusieurs traits complexes humains dans la population générale (BON : plus de 33 associations; FDR : plus de 56 associations). Tout particulièrement, nous trouvons des associations endophénotype-phénotype dans les catégories physiques générales, densité et la taille des os, mode de vie et santé mentale. Ainsi, ces découvertes s'alignent avec les effets multidomains documentés pour la plupart des CNV neuropsychiatriques qui vont manifestement au-delà de la simple cognition et de la santé mentale. De manière intéressante, nous constatons que les variations populationnelles relatives aux profils de compression sont liées à un ensemble de phénotypes impactés par plusieurs CNV neuropsychiatriques. Spécifiquement, nous notons de fortes associations avec plusieurs traits anthropomorphiques, révélant essentiellement des déficits de contenu minéral et de densité osseuse, et des augmentations du pourcentage de graisse corporelle des bras, des jambes et du tronc. De la même manière, le poids mutationnel des CNV



ainsi que plusieurs CNV neuropsychiatriques ont été liés à des effets considérables sur l'indice de masse corporelle, le rapport taille-hanche, la taille et la distribution de la graisse, avec une influence plus importante des délétions (jusqu'à 5 fois l'effet d'une duplication sur un même trait) (Aguirre et al., 2019; Auwerx et al., 2022; S. J. Chawner et al., 2021; Crawford et al., 2019; Jacquemont et al., 2011; Mace et al., 2017). Entre autres, le 16p11.2DEL et le 22q11.2DEL entraînent des changements marginaux sur plusieurs traits anthropométriques, et ont des associations bien reconnues avec une plus petite taille, des retards de croissance et l'obésité, tel que mesuré par l'indice de masse corporelle (Aguirre et al., 2019; Jacquemont et al., 2011; McDonald-McGinn et al., 1997). Notre étude établit également des associations avec des indicateurs de mode de vie tels que l'indice de déprivation de *Townshend*, l'expérience de la violence et la situation de logement en cohérence avec d'autres études (Kendall et al., 2019). En somme, les associations endophénotype-phénotype observées dans la population générale sont à première vue cohérentes avec une vaste littérature s'attardant aux liens plus étroits entre CNV neuropsychiatriques, dont 16p11.2DEL et 22q11.2DEL, et le phénotype.

Finalement, une découverte importante de cette étude exploratoire se rapporte au degré d'alignement phénotypique entre deux CNV neuropsychiatriques distincts. Nous trouvons que les deux profils de compression corticale spécifiques sont liés à des profils d'associations phénotypiques pratiquement identiques ( $r = .89$ ). Outre l'indication d'une convergence phénotypique forte lorsque passant par des représentations compactes des connectomes, ces résultats pourraient impliquer des dimensions latentes d'associations entre des ensembles de traits et des endophénotypes spécifiques dans la population générale. D'ailleurs, les effets sur le gradient principal ayant été obtenus par la permutation des étiquettes de groupe ne permettaient pas d'obtenir un nombre aussi important d'associations avec le phénotype. Autrement dit, il

semble que la distribution corticale des effets spécifiquement induits par les 22q11.2DEL et les 16p11.2DEL, soit préférentiellement associée à la variabilité de cet ensemble de traits phénotypique. Bien que nécessitant un approfondissement, le 22q11.2DEL et le 16p11.2DEL pourraient présenter deux cas extrêmes de covariance endophénotype-phénomène qui s'étendent le long d'un continuum normal. Dans une étude ultérieure, il pourrait être intéressant de situer l'endophénotype dérivé de désordres idiopathiques comme le TSA et la SCZ, relativement à ce continuum hypothétique.

En résumé, ces premières explorations endophénotype-phénomène indiquent des associations pléiotropiques avec plusieurs traits complexes humains dans la population générale. Indépendamment du statut génétique, la similitude avec les profils de gradient cortical principal du 16p11.2DEL et du 22q11.2DEL fournit de l'information sur plusieurs ensembles de traits communément affectés par ces mêmes CNV neuropsychiatriques. Nos résultats pour cette seconde partie appuient la perspective selon laquelle les anomalies cérébrales pourraient être étroitement imbriquées avec le reste du corps. Bien que cette idée devra être approfondie, il est définitif qu'elle pourrait comporter des implications majeures pour la compréhension des troubles neuropsychiatriques, considérant que de nombreux troubles du cerveau (souvent d'origine neurodéveloppementale) incluant le TSA et la SCZ sont accompagnés de maladies concomitantes des organes et du corps. Par exemple, le TSA présente un haut taux de comorbidités avec des désordres gastro-intestinaux et immunitaires, et les troubles psychotiques sont connus pour réduire la longévité de 15 à 20 ans avec une mortalité plus importante par des causes respiratoires, circulatoires et digestives (Kohane et al., 2012; Wildgust, Hodgson, & Beary, 2010). Finalement, cette étude exploratoire nous laisse sur de grandes questions : la réorganisation de l'architecture fonctionnelle découlerait-elle des systèmes physiques (ou vice versa)? Autrement, ces

imbrications cerveau-corps sont-elles plutôt déterminées par de mêmes facteurs sous-jacents comme les événements mutationnels à haut risque? À tout le moins, cette étude jette les bases sur une idée foncièrement intéressante : exploiter des endophénotypes distillés à partir de populations avec conditions génétiques rares, pour déterminer les individus, qui, dans la population générale, sont les plus à même de bénéficier d'un suivi médical plus exhaustif.

## **Limitations**

Il vaut de mentionner que cette étude comporte certaines limitations. Tout d'abord, les deux échantillons de porteurs de CNV sont de petite taille, ce qui implique une puissance statistique limitée. Il est possible que certains facteurs non considérés, par exemple, liés aux comorbidités de ces populations expliquent l'effet des CNV sur le gradient principal cortical. Bien que traitant exclusivement de l'axe principal de variance de la connectivité qui différencie les réseaux sensorimoteurs des réseaux transmodaux, il n'est pas à exclure que d'autres gradients corticaux soient importants pour caractériser les porteurs de CNV neuropsychiatriques. En particulier, il a été démontré que le deuxième gradient qui distingue les réseaux sensorimoteurs et visuels est aussi perturbé dans la SCZ, ce qui laisse supposer des différences au-delà du gradient principal (D. Dong et al., 2021). Enfin, le choix des covariables pour l'étude par association endophénotype-phénomène est intrinsèquement complexe. Ceci est lié au fait que les phénotypes du UK Biobank peuvent avoir des associations biologiquement intéressantes avec les endophénotypes, tout en agissant comme des facteurs de confusion pour l'imagerie fonctionnelle (K. L. Miller et al., 2016). Par exemple, dans notre étude, nous avons régressé la connectivité moyenne, ce qui réduit considérablement le signal obtenu avec les phénotypes de traits physiques ( $p$  (log-10) devient jusqu'à 8 fois plus petit). Il est possible que ces procédures occasionnent la

perte d'informations essentielle sur le phénomène à l'étude, soit ici, les interrelations entre les traits complexes humains et les endophénotypes dérivés d'échantillons génétiques.

### **Conclusion**

En conclusion, employant l'analyse par gradient du connectome humain, notre étude propose un nouvel endophénotype pour expliquer la vulnérabilité cognitive observée chez les porteurs de CNV neuropsychiatriques. À la fois pour le 22q11.2DEL et le 16p11.2DEL, ces endophénotypes sont décrits par une compression de l'organisation hiérarchique corticale sensorimoteur à transmodal. Des études supplémentaires seront requises pour établir la généralisabilité, et la spécificité transdiagnostique de ce profil cortical, de même que leurs implications pour la cognition humaine. Finalement, en transférant endophénotypes vers le bassin populationnel de la cohorte du UK Biobank, nous avons découvert plusieurs associations phénotypiques se rapportant aux catégories physiques, du mode de vie et de la santé mentale. Plusieurs associations relevées étaient avec des traits anthropométriques, connus pour être impactés par le 22q11.2DEL et le 16p11.2DEL. La signification exacte de cette imbrication de l'endophénotype avec d'autres systèmes corporels dans la population générale devra être établie en collaboration avec d'autres recherches futures. Dans l'ensemble, cette étude contribue à démêler les liens complexes entre le génome, le cerveau, puis le phénomène.

## Références bibliographiques

- Aguirre, M., Rivas, M. A., & Priest, J. (2019). Phenome-wide Burden of Copy-Number Variation in the UK Biobank. *Am J Hum Genet*, *105*(2), 373-383. doi:10.1016/j.ajhg.2019.07.001
- Alexander-Bloch, A., Huguet, G., Schultz, L. M., Huffnagle, N., Jacquemont, S., Seidlitz, J., . . . Glessner, J. (2022). Copy Number Variant Risk Scores Associated With Cognition, Psychopathology, and Brain Structure in Youths in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *JAMA Psychiatry*, *79*(7), 699-709. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.1017
- Auwerx, C., Lepamets, M., Sadler, M. C., Patxot, M., Stojanov, M., Baud, D., . . . Kutalik, Z. (2022). The individual and global impact of copy-number variants on complex human traits. *Am J Hum Genet*, *109*(4), 647-668. doi:10.1016/j.ajhg.2022.02.010
- Bai, Y. Y., Zhang, H. J., Li, Z. L., Wang, S. H., Li, Y. L., You, Y., . . . Zhang, J. W. (2019). [Abnormal functional connectivity between sublateralodorsal nucleus and the motor cortex in Parkinson's disease with rapid-eye-movement sleep behavior disorder]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, *99*(13), 993-997. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.13.007
- Bertero, A., Liska, A., Pagani, M., Parolisi, R., Masferrer, M. E., Gritti, M., . . . Gozzi, A. (2018). Autism-associated 16p11.2 microdeletion impairs prefrontal functional connectivity in mouse and human. *Brain*, *141*(7), 2055-2065. doi:10.1093/brain/awy111
- Bellec, P., Carbonell, F. M., Perlberg, V., Lepage, C., Lyttelton, O., Fonov, V., Janke, A., Tohka, J., Evans, A. (2011) A neuroimaging analysis kit for Matlab and Octave. Proceedings of the 17th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain.
- Birnbaum, R., Mahjani, B., Loos, R. J. F., & Sharp, A. J. (2022). Clinical Characterization of Copy Number Variants Associated With Neurodevelopmental Disorders in a Large-scale Multiancestry Biobank. *JAMA Psychiatry*, *79*(3), 250-259. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.4080
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, *34*(4), 537-541. doi:10.1002/mrm.1910340409
- Biswal, B. B., Van Kylen, J., & Hyde, J. S. (1997). Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed*, *10*(4-5), 165-170. doi:10.1002/(sici)1099-1492(199706/08)10:4/5<165::aid-nbm454>3.0.co;2-7
- Botto, L. D., May, K., Fernhoff, P. M., Correa, A., Coleman, K., Rasmussen, S. A., . . . Campbell, R. M. (2003). A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*, *112*(1 Pt 1), 101-107. doi:10.1542/peds.112.1.101

- Braun, U., Schaefer, A., Betzel, R. F., Tost, H., Meyer-Lindenberg, A., & Bassett, D. S. (2018). From Maps to Multi-dimensional Network Mechanisms of Mental Disorders. *Neuron*, 97(1), 14-31. doi:10.1016/j.neuron.2017.11.007
- Bray, N. J., & O'Donovan, M. C. (2019). The genetics of neuropsychiatric disorders. *Brain Neurosci Adv*, 2. doi:10.1177/2398212818799271
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*, 10(3), 186-198. doi:10.1038/nrn2575
- Burt, J. B., Demirtas, M., Eckner, W. J., Navejar, N. M., Ji, J. L., Martin, W. J., . . . Murray, J. D. (2018). Hierarchy of transcriptomic specialization across human cortex captured by structural neuroimaging topography. *Nat Neurosci*, 21(9), 1251-1259. doi:10.1038/s41593-018-0195-0
- Capkova, Z., Capkova, P., Srovnal, J., Staffova, K., Becvarova, V., Trkova, M., . . . Prochazka, M. (2019). Differences in the importance of microcephaly, dysmorphism, and epilepsy in the detection of pathogenic CNVs in ID and ASD patients. *PeerJ*, 7, e7979. doi:10.7717/peerj.7979
- Cardenas-de-la-Parra, A., Martin-Brevet, S., Moreau, C., Rodriguez-Herreros, B., Fonov, V. S., Maillard, A. M., . . . Collins, D. L. (2019). Developmental trajectories of neuroanatomical alterations associated with the 16p11.2 Copy Number Variations. *Neuroimage*, 203, 116155. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.116155
- Carroll, L. S., & Owen, M. J. (2009). Genetic overlap between autism, schizophrenia and bipolar disorder. *Genome Med*, 1(10), 102. doi:10.1186/gm102
- Cascio, C. J. (2010). Somatosensory processing in neurodevelopmental disorders. *J Neurodev Disord*, 2(2), 62-69. doi:10.1007/s11689-010-9046-3
- Caspi, A., Houts, R. M., Belsky, D. W., Goldman-Mellor, S. J., Harrington, H., Israel, S., . . . Moffitt, T. E. (2014). The p Factor: One General Psychopathology Factor in the Structure of Psychiatric Disorders? *Clin Psychol Sci*, 2(2), 119-137. doi:10.1177/2167702613497473
- Chawner, S., Owen, M. J., Holmans, P., Raymond, F. L., Skuse, D., Hall, J., & van den Bree, M. B. M. (2019). Genotype-phenotype associations in children with copy number variants associated with high neuropsychiatric risk in the UK (IMAGINE-ID): a case-control cohort study. *Lancet Psychiatry*, 6(6), 493-505. doi:10.1016/S2215-0366(19)30123-3
- Chawner, S. J., Watson, C. J., & Owen, M. J. (2021). Clinical evaluation of patients with a neuropsychiatric risk copy number variant. *Curr Opin Genet Dev*, 68, 26-34. doi:10.1016/j.gde.2020.12.012

- Cole, M. W., Repovs, G., & Anticevic, A. (2014). The frontoparietal control system: a central role in mental health. *Neuroscientist*, 20(6), 652-664. doi:10.1177/1073858414525995
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Wendt, G. J., Turski, P. A., Moritz, C. H., . . . Meyerand, M. E. (2000). Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 21(9), 1636-1644. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11039342>
- Crawford, K., Bracher-Smith, M., Owen, D., Kendall, K. M., Rees, E., Pardinas, A. F., . . . Kirov, G. (2019). Medical consequences of pathogenic CNVs in adults: analysis of the UK Biobank. *J Med Genet*, 56(3), 131-138. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105477
- Dong, D., Yao, D., Wang, Y., Hong, S. J., Genon, S., Xin, F., . . . Luo, C. (2021). Compressed sensorimotor-to-transmodal hierarchical organization in schizophrenia. *Psychol Med*, 1-14. doi:10.1017/S0033291721002129
- Dong, H. M., Margulies, D. S., Zuo, X. N., & Holmes, A. J. (2021). Shifting gradients of macroscale cortical organization mark the transition from childhood to adolescence. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 118(28). doi:10.1073/pnas.2024448118
- Douard, E., Zeribi, A., Schramm, C., Tamer, P., Loum, M. A., Nowak, S., . . . Jacquemont, S. (2021). Effect Sizes of Deletions and Duplications on Autism Risk Across the Genome. *Am J Psychiatry*, 178(1), 87-98. doi:10.1176/appi.ajp.2020.19080834
- Doucet, G. E., Janiri, D., Howard, R., O'Brien, M., Andrews-Hanna, J. R., & Frangou, S. (2020). Transdiagnostic and disease-specific abnormalities in the default-mode network hubs in psychiatric disorders: A meta-analysis of resting-state functional imaging studies. *Eur Psychiatry*, 63(1), e57. doi:10.1192/j.eurpsy.2020.57
- Elliott, M. L., Romer, A., Knodt, A. R., & Hariri, A. R. (2018). A Connectome-wide Functional Signature of Transdiagnostic Risk for Mental Illness. *Biol Psychiatry*, 84(6), 452-459. doi:10.1016/j.biopsych.2018.03.012
- Esch, P., Bocquet, V., Pull, C., Couffignal, S., Lehnert, T., Graas, M., . . . Ansseau, M. (2014). The downward spiral of mental disorders and educational attainment: a systematic review on early school leaving. *BMC Psychiatry*, 14, 237. doi:10.1186/s12888-014-0237-4
- Forsyth, J. K., Nachun, D., Gandal, M. J., Geschwind, D. H., Anderson, A. E., Coppola, G., & Bearden, C. E. (2020). Synaptic and Gene Regulatory Mechanisms in Schizophrenia, Autism, and 22q11.2 Copy Number Variant-Mediated Risk for Neuropsychiatric Disorders. *Biol Psychiatry*, 87(2), 150-163. doi:10.1016/j.biopsych.2019.06.029
- Geschwind, D. H., & Flint, J. (2015). Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science*, 349(6255), 1489-1494. doi:10.1126/science.aaa8954

- Girirajan, S., Campbell, C. D., & Eichler, E. E. (2011). Human copy number variation and complex genetic disease. *Annu Rev Genet*, 45, 203-226. doi:10.1146/annurev-genet-102209-163544
- Goodkind, M., Eickhoff, S. B., Oathes, D. J., Jiang, Y., Chang, A., Jones-Hagata, L. B., . . . Etkin, A. (2015). Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 305-315. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2206
- Greicius, M. (2008). Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Neurol*, 21(4), 424-430. doi:10.1097/WCO.0b013e328306f2c5
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(1), 253-258. doi:10.1073/pnas.0135058100
- Guell, X. (2021). Functional Gradients of the Cerebellum: a Review of Practical Applications. *Cerebellum*. doi:10.1007/s12311-021-01342-8
- Guyatt, A. L., Stergiakouli, E., Martin, J., Walters, J., O'Donovan, M., Owen, M., . . . Gaunt, T. R. (2018). Association of copy number variation across the genome with neuropsychiatric traits in the general population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 177(5), 489-502. doi:10.1002/ajmg.b.32637
- Hawrylycz, M., Miller, J. A., Menon, V., Feng, D., Dolbeare, T., Guillozet-Bongaarts, A. L., . . . Lein, E. (2015). Canonical genetic signatures of the adult human brain. *Nat Neurosci*, 18(12), 1832-1844. doi:10.1038/nn.4171
- Hong, S. J., Vos de Wael, R., Bethlehem, R. A. I., Lariviere, S., Paquola, C., Valk, S. L., . . . Bernhardt, B. C. (2019). Atypical functional connectome hierarchy in autism. *Nat Commun*, 10(1), 1022. doi:10.1038/s41467-019-08944-1
- Hong, S. J., Xu, T., Nikolaidis, A., Smallwood, J., Margulies, D. S., Bernhardt, B., . . . Milham, M. P. (2020). Toward a connectivity gradient-based framework for reproducible biomarker discovery. *Neuroimage*, 223, 117322. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.117322
- Huguet, G., Schramm, C., Douard, E., Jiang, L., Labbe, A., Tihy, F., . . . Consortium, I. (2018). Measuring and Estimating the Effect Sizes of Copy Number Variants on General Intelligence in Community-Based Samples. *JAMA Psychiatry*, 75(5), 447-457. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.0039
- Huntenburg, J. M., Bazin, P. L., & Margulies, D. S. (2018). Large-Scale Gradients in Human Cortical Organization. *Trends Cogn Sci*, 22(1), 21-31. doi:10.1016/j.tics.2017.11.002
- Jacquemont, S., Huguet, G., Klein, M., Chawner, S., Donald, K. A., van den Bree, M. B. M., . . . Genes to Mental Health, N. (2022). Genes To Mental Health (G2MH): A Framework to Map the Combined Effects of Rare and Common Variants on Dimensions of Cognition and Psychopathology. *Am J Psychiatry*, 179(3), 189-203. doi:10.1176/appi.ajp.2021.21040432



- Jacquemont, S., Reymond, A., Zufferey, F., Harewood, L., Walters, R. G., Kutalik, Z., . . . Froguel, P. (2011). Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus. *Nature*, *478*(7367), 97-102. doi:10.1038/nature10406
- Jalbrzikowski, M., Lin, A., Vajdi, A., Grigoryan, V., Kushan, L., Ching, C. R. K., . . . Bearden, C. E. (2022). Longitudinal trajectories of cortical development in 22q11.2 copy number variants and typically developing controls. *Mol Psychiatry*. doi:10.1038/s41380-022-01681-w
- Jonas, R. K., Montojo, C. A., & Bearden, C. E. (2014). The 22q11.2 deletion syndrome as a window into complex neuropsychiatric disorders over the lifespan. *Biol Psychiatry*, *75*(5), 351-360. doi:10.1016/j.biopsych.2013.07.019
- Kearney, H. M., Thorland, E. C., Brown, K. K., Quintero-Rivera, F., South, S. T., & Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance, C. (2011). American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med*, *13*(7), 680-685. doi:10.1097/GIM.0b013e3182217a3a
- Kebets, V., Holmes, A. J., Orban, C., Tang, S., Li, J., Sun, N., . . . Yeo, B. T. T. (2019). Somatosensory-Motor Dysconnectivity Spans Multiple Transdiagnostic Dimensions of Psychopathology. *Biol Psychiatry*, *86*(10), 779-791. doi:10.1016/j.biopsych.2019.06.013
- Kendall, K. M., Bracher-Smith, M., Fitzpatrick, H., Lynham, A., Rees, E., Escott-Price, V., . . . Kirov, G. (2019). Cognitive performance and functional outcomes of carriers of pathogenic copy number variants: analysis of the UK Biobank. *Br J Psychiatry*, *214*(5), 297-304. doi:10.1192/bjp.2018.301
- Kirov, G. (2015). CNVs in neuropsychiatric disorders. *Hum Mol Genet*, *24*(R1), R45-49. doi:10.1093/hmg/ddv253
- Kohane, I. S., McMurry, A., Weber, G., MacFadden, D., Rappaport, L., Kunkel, L., . . . Churchill, S. (2012). The co-morbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. *PLoS One*, *7*(4), e33224. doi:10.1371/journal.pone.0033224
- Kopal, J., Kumar, K., Saltoun, K., Modenato, C., Moreau, C. A., Martin-Brevet, S., . . . Bzdok, D. (2022). Rare CNVs and phenome-wide profiling: a tale of brain-structural divergence and phenotypical convergence. 2022.2004.2023.489093. doi:10.1101/2022.04.23.489093 %J bioRxiv
- Kunwar, A., Ramanathan, S., Nelson, J., Antshel, K. M., Fremont, W., Higgins, A. M., . . . Kates, W. R. (2012). Cortical gyrification in velo-cardio-facial (22q11.2 deletion) syndrome: a longitudinal study. *Schizophr Res*, *137*(1-3), 20-25. doi:10.1016/j.schres.2012.01.032
- Little, L. M., Dean, E., Tomchek, S., & Dunn, W. (2018). Sensory Processing Patterns in Autism, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, and Typical Development. *Phys Occup Ther Pediatr*, *38*(3), 243-254. doi:10.1080/01942638.2017.1390809

- Lowe, M. J., Dzemidzic, M., Lurito, J. T., Mathews, V. P., & Phillips, M. D. (2000). Correlations in low-frequency BOLD fluctuations reflect cortico-cortical connections. *Neuroimage*, *12*(5), 582-587. doi:10.1006/nimg.2000.0654
- Lynall, M. E., Bassett, D. S., Kerwin, R., McKenna, P. J., Kitzbichler, M., Muller, U., & Bullmore, E. (2010). Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *J Neurosci*, *30*(28), 9477-9487. doi:10.1523/JNEUROSCI.0333-10.2010
- Mace, A., Tuke, M. A., Deelen, P., Kristiansson, K., Mattsson, H., Noukas, M., . . . Kutalik, Z. (2017). CNV-association meta-analysis in 191,161 European adults reveals new loci associated with anthropometric traits. *Nat Commun*, *8*(1), 744. doi:10.1038/s41467-017-00556-x
- Malhotra, D., & Sebat, J. (2012). CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell*, *148*(6), 1223-1241. doi:10.1016/j.cell.2012.02.039
- Marek, S., Tervo-Clemmens, B., Calabro, F. J., Montez, D. F., Kay, B. P., Hatoum, A. S., . . . Dosenbach, N. U. F. (2022). Reproducible brain-wide association studies require thousands of individuals. *Nature*, *603*(7902), 654-660. doi:10.1038/s41586-022-04492-9
- Margulies, D. S., Ghosh, S. S., Goulas, A., Falkiewicz, M., Huntenburg, J. M., Langs, G., . . . Smallwood, J. (2016). Situating the default-mode network along a principal gradient of macroscale cortical organization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *113*(44), 12574-12579. doi:10.1073/pnas.1608282113
- Marshall, C. R., Howrigan, D. P., Merico, D., Thiruvahindrapuram, B., Wu, W., Greer, D. S., . . . Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics, C. (2017). Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet*, *49*(1), 27-35. doi:10.1038/ng.3725
- Mattiaccio, L. M., Coman, I. L., Schreiner, M. J., Antshel, K. M., Fremont, W. P., Bearden, C. E., & Kates, W. R. (2016). Atypical functional connectivity in resting-state networks of individuals with 22q11.2 deletion syndrome: associations with neurocognitive and psychiatric functioning. *J Neurodev Disord*, *8*, 2. doi:10.1186/s11689-016-9135-z
- Mattiaccio, L. M., Coman, I. L., Thompson, C. A., Fremont, W. P., Antshel, K. M., & Kates, W. R. (2018). Frontal dysconnectivity in 22q11.2 deletion syndrome: an atlas-based functional connectivity analysis. *Behav Brain Funct*, *14*(1), 2. doi:10.1186/s12993-018-0134-y
- McDonald-McGinn, D. M., LaRossa, D., Goldmuntz, E., Sullivan, K., Eicher, P., Gerdes, M., . . . Zackai, E. H. (1997). The 22q11.2 deletion: screening, diagnostic workup, and outcome of results; report on 181 patients. *Genet Test*, *1*(2), 99-108. doi:10.1089/gte.1997.1.99
- McKeown, B., Strawson, W. H., Wang, H. T., Karapanagiotidis, T., Vos de Wael, R., Benkarim, O., . . . Smallwood, J. (2020). The relationship between individual variation in macroscale

- functional gradients and distinct aspects of ongoing thought. *Neuroimage*, 220, 117072. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.117072
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*, 15(10), 483-506. doi:10.1016/j.tics.2011.08.003
- Mesulam, M. M. (1998). From sensation to cognition. *Brain*, 121 ( Pt 6), 1013-1052. doi:10.1093/brain/121.6.1013
- Millan, M. J., Agid, Y., Brune, M., Bullmore, E. T., Carter, C. S., Clayton, N. S., . . . Young, L. J. (2012). Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 11(2), 141-168. doi:10.1038/nrd3628
- Millard, L. A. C., Davies, N. M., Gaunt, T. R., Davey Smith, G., & Tilling, K. (2018). Software Application Profile: PHESANT: a tool for performing automated phenome scans in UK Biobank. *Int J Epidemiol*, 47(1), 29-35. doi:10.1093/ije/dyx204
- Miller, D. T., Adam, M. P., Aradhya, S., Biesecker, L. G., Brothman, A. R., Carter, N. P., . . . Ledbetter, D. H. (2010). Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*, 86(5), 749-764. doi:10.1016/j.ajhg.2010.04.006
- Miller, K. L., Alfaro-Almagro, F., Bangerter, N. K., Thomas, D. L., Yacoub, E., Xu, J., . . . Smith, S. M. (2016). Multimodal population brain imaging in the UK Biobank prospective epidemiological study. *Nat Neurosci*, 19(11), 1523-1536. doi:10.1038/nn.4393
- Modenato, C., Kumar, K., Moreau, C., Martin-Brevet, S., Huguet, G., Schramm, C., . . . Jacquemont, S. (2021). Effects of eight neuropsychiatric copy number variants on human brain structure. *Transl Psychiatry*, 11(1), 399. doi:10.1038/s41398-021-01490-9
- Moreau, C. A., Ching, C. R., Kumar, K., Jacquemont, S., & Bearden, C. E. (2021). Structural and functional brain alterations revealed by neuroimaging in CNV carriers. *Curr Opin Genet Dev*, 68, 88-98. doi:10.1016/j.gde.2021.03.002
- Moreau, C. A., Kumar, K., Harvey, A., Huguet, G., Urchs, S., Douard, E. A., . . . Jacquemont, S. (2021). Atlas of functional connectivity relationships across rare and common genetic variants, traits, and psychiatric conditions. 2021.2005.2021.21257604. doi:10.1101/2021.05.21.21257604 %J medRxiv
- Moreau, C. A., Raznahan, A., Bellec, P., Chakravarty, M., Thompson, P. M., & Jacquemont, S. (2021). Dissecting autism and schizophrenia through neuroimaging genomics. *Brain*, 144(7), 1943-1957. doi:10.1093/brain/awab096
- Moreau, C. A., Urchs, S. G. W., Kuldeep, K., Orban, P., Schramm, C., Dumas, G., . . . Jacquemont, S. (2020). Mutations associated with neuropsychiatric conditions delineate functional brain connectivity dimensions contributing to autism and schizophrenia. *Nat Commun*, 11(1), 5272. doi:10.1038/s41467-020-18997-2

- Moreno-De-Luca, D., Sanders, S. J., Willsey, A. J., Mulle, J. G., Lowe, J. K., Geschwind, D. H., . . . Ledbetter, D. H. (2013). Using large clinical data sets to infer pathogenicity for rare copy number variants in autism cohorts. *Mol Psychiatry*, *18*(10), 1090-1095. doi:10.1038/mp.2012.138
- Morrison, S., Chawner, S., van Amelsvoort, T., Swillen, A., Vingerhoets, C., Vergaelen, E., . . . van den Bree, M. B. M. (2020). Cognitive deficits in childhood, adolescence and adulthood in 22q11.2 deletion syndrome and association with psychopathology. *Transl Psychiatry*, *10*(1), 53. doi:10.1038/s41398-020-0736-7
- Morrow, E. M. (2010). Genomic copy number variation in disorders of cognitive development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *49*(11), 1091-1104. doi:10.1016/j.jaac.2010.08.009
- Mosheva, M., Pouillard, V., Fishman, Y., Dubourg, L., Sofrin-Frumer, D., Serur, Y., . . . Schneider, M. (2019). Education and employment trajectories from childhood to adulthood in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, *28*(1), 31-42. doi:10.1007/s00787-018-1184-2
- Murphy, C., Jefferies, E., Rueschemeyer, S. A., Sormaz, M., Wang, H. T., Margulies, D. S., & Smallwood, J. (2018). Distant from input: Evidence of regions within the default mode network supporting perceptually-decoupled and conceptually-guided cognition. *Neuroimage*, *171*, 393-401. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.01.017
- Murphy, C., Wang, H. T., Konu, D., Lowndes, R., Margulies, D. S., Jefferies, E., & Smallwood, J. (2019). Modes of operation: A topographic neural gradient supporting stimulus dependent and independent cognition. *Neuroimage*, *186*, 487-496. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.11.009
- Niarchou, M., Chawner, S., Doherty, J. L., Maillard, A. M., Jacquemont, S., Chung, W. K., . . . Bree, M. (2019). Psychiatric disorders in children with 16p11.2 deletion and duplication. *Transl Psychiatry*, *9*(1), 8. doi:10.1038/s41398-018-0339-8
- Oskarsdottir, S., Vujic, M., & Fasth, A. (2004). Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child*, *89*(2), 148-151. doi:10.1136/adc.2003.026880
- Owen, D., Bracher-Smith, M., Kendall, K. M., Rees, E., Einon, M., Escott-Price, V., . . . Kirov, G. (2018). Effects of pathogenic CNVs on physical traits in participants of the UK Biobank. *BMC Genomics*, *19*(1), 867. doi:10.1186/s12864-018-5292-7
- Parkes, L., Satterthwaite, T. D., & Bassett, D. S. (2020). Towards precise resting-state fMRI biomarkers in psychiatry: synthesizing developments in transdiagnostic research, dimensional models of psychopathology, and normative neurodevelopment. *Curr Opin Neurobiol*, *65*, 120-128. doi:10.1016/j.conb.2020.10.016

- Polderman, T. J., Benyamin, B., de Leeuw, C. A., Sullivan, P. F., van Bochoven, A., Visscher, P. M., & Posthuma, D. (2015). Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet*, *47*(7), 702-709. doi:10.1038/ng.3285
- Poremski, D., Distasio, J., Hwang, S. W., & Latimer, E. (2015). Employment and Income of People Who Experience Mental Illness and Homelessness in a Large Canadian Sample. *Can J Psychiatry*, *60*(9), 379-385. doi:10.1177/070674371506000902
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *98*(2), 676-682. doi:10.1073/pnas.98.2.676
- Raznahan, A., Won, H., Glahn, D. C., & Jacquemont, S. (2022). Convergence and Divergence of Rare Genetic Disorders on Brain Phenotypes: A Review. *JAMA Psychiatry*. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.1450
- Redon, R., Ishikawa, S., Fitch, K. R., Feuk, L., Perry, G. H., Andrews, T. D., . . . Hurles, M. E. (2006). Global variation in copy number in the human genome. *Nature*, *444*(7118), 444-454. doi:10.1038/nature05329
- Rees, E., & Kirov, G. (2021). Copy number variation and neuropsychiatric illness. *Curr Opin Genet Dev*, *68*, 57-63. doi:10.1016/j.gde.2021.02.014
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, *52*(3), 1059-1069. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.003
- Rudie, J. D., Brown, J. A., Beck-Pancer, D., Hernandez, L. M., Dennis, E. L., Thompson, P. M., . . . Dapretto, M. (2012). Altered functional and structural brain network organization in autism. *Neuroimage Clin*, *2*, 79-94. doi:10.1016/j.nicl.2012.11.006
- Sanders, S. J., He, X., Willsey, A. J., Ercan-Sencicek, A. G., Samocha, K. E., Cicek, A. E., . . . State, M. W. (2015). Insights into Autism Spectrum Disorder Genomic Architecture and Biology from 71 Risk Loci. *Neuron*, *87*(6), 1215-1233. doi:10.1016/j.neuron.2015.09.016
- Sanders, S. J., Sahin, M., Hostyk, J., Thurm, A., Jacquemont, S., Avillach, P., . . . Bearden, C. E. (2019). A framework for the investigation of rare genetic disorders in neuropsychiatry. *Nat Med*, *25*(10), 1477-1487. doi:10.1038/s41591-019-0581-5
- Satterstrom, F. K., Kosmicki, J. A., Wang, J., Breen, M. S., De Rubeis, S., An, J. Y., . . . Buxbaum, J. D. (2020). Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*, *180*(3), 568-584 e523. doi:10.1016/j.cell.2019.12.036
- Savignac, C., Villeneuve, S., Badhwar, A., Saltoun, K., Shafiqhi, K., Zajner, C., . . . Bzdok, D. (2022). *APOE*  $\epsilon$ 2 vs *APOE*  $\epsilon$ 4 dosage shows sex-specific links to hippocampus-default network subregion co-variation. 2022.2003.2015.484482. doi:10.1101/2022.03.15.484482 %J bioRxiv

- Schaefer, A., Kong, R., Gordon, E. M., Laumann, T. O., Zuo, X. N., Holmes, A. J., . . . Yeo, B. T. T. (2018). Local-Global Parcellation of the Human Cerebral Cortex from Intrinsic Functional Connectivity MRI. *Cereb Cortex*, 28(9), 3095-3114. doi:10.1093/cercor/bhx179
- Schaer, M., Debbane, M., Bach Cuadra, M., Ottet, M. C., Glaser, B., Thiran, J. P., & Eliez, S. (2009). Deviant trajectories of cortical maturation in 22q11.2 deletion syndrome (22q11DS): a cross-sectional and longitudinal study. *Schizophr Res*, 115(2-3), 182-190. doi:10.1016/j.schres.2009.09.016
- Schleifer, C., Lin, A., Kushan, L., Ji, J. L., Yang, G., Bearden, C. E., & Anticevic, A. (2019a). Dissociable Disruptions in Thalamic and Hippocampal Resting-State Functional Connectivity in Youth with 22q11.2 Deletions. *J Neurosci*, 39(7), 1301-1319. doi:10.1523/JNEUROSCI.3470-17.2018
- Schleifer, C., Lin, A., Kushan, L., Ji, J. L., Yang, G., Bearden, C. E., & Anticevic, A. (2019b). Intrinsic Connectivity Network-Based Classification and Detection of Psychotic Symptoms in Youth With 22q11.2 Deletions. *J Neurosci*, 39(7), 1301-1319. doi:10.1523/JNEUROSCI.3470-17.
- Schreiner, M., Forsyth, J. K., Karlsgodt, K. H., Anderson, A. E., Hirsh, N., Kushan, L., . . . Bearden, C. E. (2017). Intrinsic Connectivity Network-Based Classification and Detection of Psychotic Symptoms in Youth With 22q11.2 Deletions. *Cereb Cortex*, 27(6), 3294-3306. doi:10.1093/cercor/bhx076
- Sebat, J., Lakshmi, B., Troge, J., Alexander, J., Young, J., Lundin, P., . . . Wigler, M. (2004). Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science*, 305(5683), 525-528. doi:10.1126/science.1098918
- Sha, Z., Wager, T. D., Mechelli, A., & He, Y. (2019). Common Dysfunction of Large-Scale Neurocognitive Networks Across Psychiatric Disorders. *Biol Psychiatry*, 85(5), 379-388. doi:10.1016/j.biopsych.2018.11.011
- Sha, Z., Xia, M., Lin, Q., Cao, M., Tang, Y., Xu, K., . . . He, Y. (2018). Meta-Connectomic Analysis Reveals Commonly Disrupted Functional Architectures in Network Modules and Connectors across Brain Disorders. *Cereb Cortex*, 28(12), 4179-4194. doi:10.1093/cercor/bhx273
- Shine, J. M., Breakspear, M., Bell, P. T., Ehgoetz Martens, K. A., Shine, R., Koyejo, O., . . . Poldrack, R. A. (2019). Publisher Correction: Human cognition involves the dynamic integration of neural activity and neuromodulatory systems. *Nat Neurosci*, 22(6), 1036. doi:10.1038/s41593-019-0347-x
- Shmuel, A., & Leopold, D. A. (2008). Neuronal correlates of spontaneous fluctuations in fMRI signals in monkey visual cortex: Implications for functional connectivity at rest. *Hum Brain Mapp*, 29(7), 751-761. doi:10.1002/hbm.20580
- Simonoff, E., Pickles, A., Charman, T., Chandler, S., Loucas, T., & Baird, G. (2008). Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and

- associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47(8), 921-929. doi:10.1097/CHI.0b013e318179964f
- Smith, S. M., Nichols, T. E., Vidaurre, D., Winkler, A. M., Behrens, T. E., Glasser, M. F., . . . Miller, K. L. (2015). A positive-negative mode of population covariation links brain connectivity, demographics and behavior. *Nat Neurosci*, 18(11), 1565-1567. doi:10.1038/nn.4125
- Sonderby, I. E., Ching, C. R. K., Thomopoulos, S. I., van der Meer, D., Sun, D., Villalon-Reina, J. E., . . . Group, E. q. D. S. W. (2022). Effects of copy number variations on brain structure and risk for psychiatric illness: Large-scale studies from the ENIGMA working groups on CNVs. *Hum Brain Mapp*, 43(1), 300-328. doi:10.1002/hbm.25354
- Sprooten, E., Rasgon, A., Goodman, M., Carlin, A., Leibu, E., Lee, W. H., & Frangou, S. (2017). Addressing reverse inference in psychiatric neuroimaging: Meta-analyses of task-related brain activation in common mental disorders. *Hum Brain Mapp*, 38(4), 1846-1864. doi:10.1002/hbm.23486
- Stefansson, H., Meyer-Lindenberg, A., Steinberg, S., Magnusdottir, B., Morgen, K., Arnarsdottir, S., . . . Stefansson, K. (2014). CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature*, 505(7483), 361-366. doi:10.1038/nature12818
- Sudlow, C., Gallacher, J., Allen, N., Beral, V., Burton, P., Danesh, J., . . . Collins, R. (2015). UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med*, 12(3), e1001779. doi:10.1371/journal.pmed.1001779
- Sullivan, P. F., & Geschwind, D. H. (2019). Defining the Genetic, Genomic, Cellular, and Diagnostic Architectures of Psychiatric Disorders. *Cell*, 177(1), 162-183. doi:10.1016/j.cell.2019.01.015
- Sydnor, V. J., Larsen, B., Bassett, D. S., Alexander-Bloch, A., Fair, D. A., Liston, C., . . . Satterthwaite, T. D. (2021). Neurodevelopment of the association cortices: Patterns, mechanisms, and implications for psychopathology. *Neuron*, 109(18), 2820-2846. doi:10.1016/j.neuron.2021.06.016
- Uddin, L. Q., Supekar, K., & Menon, V. (2013). Reconceptualizing functional brain connectivity in autism from a developmental perspective. *Front Hum Neurosci*, 7, 458. doi:10.3389/fnhum.2013.00458
- Urresti, J., Zhang, P., Moran-Losada, P., Yu, N. K., Negraes, P. D., Trujillo, C. A., . . . Iakoucheva, L. M. (2021). Correction: Cortical organoids model early brain development disrupted by 16p11.2 copy number variants in autism. *Mol Psychiatry*, 26(12), 7581. doi:10.1038/s41380-021-01289-6
- van den Heuvel, M. P., & Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol*, 20(8), 519-534. doi:10.1016/j.euroneuro.2010.03.008

- van den Heuvel, M. P., & Sporns, O. (2019). A cross-disorder connectome landscape of brain dysconnectivity. *Nat Rev Neurosci*, *20*(7), 435-446. doi:10.1038/s41583-019-0177-6
- van den Heuvel, M. P., Sporns, O., Collin, G., Scheewe, T., Mandl, R. C., Cahn, W., . . . Kahn, R. S. (2013). Abnormal rich club organization and functional brain dynamics in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, *70*(8), 783-792. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.1328
- Vigo, D., Thornicroft, G., & Atun, R. (2016). Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry*, *3*(2), 171-178. doi:10.1016/S2215-0366(15)00505-2
- Vos de Wael, R., Benkarim, O., Paquola, C., Lariviere, S., Royer, J., Tavakol, S., . . . Bernhardt, B. C. (2020). BrainSpace: a toolbox for the analysis of macroscale gradients in neuroimaging and connectomics datasets. *Commun Biol*, *3*(1), 103. doi:10.1038/s42003-020-0794-7
- Wildgust, H. J., Hodgson, R., & Beary, M. (2010). The paradox of premature mortality in schizophrenia: new research questions. *J Psychopharmacol*, *24*(4 Suppl), 9-15. doi:10.1177/1359786810382149
- Willsey, H. R., Willsey, A. J., Wang, B., & State, M. W. (2022). Genomics, convergent neuroscience and progress in understanding autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci*, *23*(6), 323-341. doi:10.1038/s41583-022-00576-7
- Xia, M., Liu, J., Mechelli, A., Sun, X., Ma, Q., Wang, X., . . . He, Y. (2022). Connectome gradient dysfunction in major depression and its association with gene expression profiles and treatment outcomes. *Mol Psychiatry*, *27*(3), 1384-1393. doi:10.1038/s41380-022-01519-5
- Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., . . . Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, *106*(3), 1125-1165. doi:10.1152/jn.00338.2011
- Zhang, F., Gu, W., Hurles, M. E., & Lupski, J. R. (2009). Copy number variation in human health, disease, and evolution. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, *10*, 451-481. doi:10.1146/annurev.genom.9.081307.164217
- Zinkstok, J. R., Boot, E., Bassett, A. S., Hiroi, N., Butcher, N. J., Vingerhoets, C., . . . van Amelsvoort, T. (2019). Neurobiological perspective of 22q11.2 deletion syndrome. *Lancet Psychiatry*, *6*(11), 951-960. doi:10.1016/S2215-0366(19)30076-8